

# **Therapeutische Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation – eine neue Therapieform zur Verhinderung schwerer neurologischer Schäden nach globaler Hirnischämie**

## **Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sandra Purle  
geboren am 17.10.1980 in Gera

Gutachter: PD Dr. H. Kühnert, Jena  
Prof. Dr. O. Witte, Jena  
Prof. Dr. H. Volkmann, Annaberg-Buchholz

Tag der Verteidigung: 07.10.2008

## Abkürzungsverzeichnis

### Eigene Abkürzungen:

AHA	American Heart Association
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
ERC	European Resuscitation Council
GCS	Glasgow Coma Score
GOS	Glasgow Outcome Score
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
ITS	Intensivtherapiestation
MOV	Multi- Organ- Versagen
NSE	Neuronenspezifische Enolase
ROSC	Return of spontaneous circulation (Wiederherstellung der spontanen Zirkulation)
SAPS	Simplified Acute Physiologie Score
ZNS	Zentrales Nervensystem

### SI- Einheiten:

°C	Grad Celsius
s	Sekunde
min	Minute
h	Stunde
g	Gramm
ml	Milliliter



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Zusammenfassung.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Einleitung.....</b>	<b>9</b>
2.1. Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation.....	9
2.2. Pathophysiologie der hypoxischen Hirnschädigung .....	12
2.3. Therapieansätze zur Verhinderung neurologischer Schäden nach Kreislaufstillstand .....	15
2.4. Therapeutische Hypothermie .....	18
2.4.1. Historische Entwicklung .....	18
2.4.2. Pathophysiologische Mechanismen .....	20
2.4.3. Aktueller Wissensstand .....	20
<b>3. Aufgabenstellung .....</b>	<b>23</b>
<b>4. Material und Methode.....</b>	<b>25</b>
4.1. Hypothermiegruppe.....	25
4.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
4.1.2. Erfassung der Patientendaten.....	27
4.1.3. Durchführung der milden Hypothermie .....	32
4.1.4. Kühlsystem CoolGard 3000 .....	34
4.2. Referenzgruppe.....	36
4.2. Statistische Analyse .....	37
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
5.1. Hypothermiegruppe.....	38
5.1.1. Neurologisches Gesamtergebnis .....	38
5.1.2. Ursachen des Herzkreislaufstillstandes .....	39
5.1.2. Reanimationsort.....	40
5.1.3. Todesursachen in der Hypothermiegruppe .....	41
5.1.4. Demographische Daten .....	42
5.1.6. Reanimationsbezogene Daten .....	43
5.1.7. Klinische Verlaufsdaten.....	45
5.1.7.1. Neuronenspezifische Enolase.....	47
5.1.8. Therapiebezogene Daten.....	47
5.1.8.1. Daten zur Kühlung .....	47

5.1.8.2.	Temperaturverlauf.....	51
5.1.8.3.	Systolischer Blutdruck.....	54
5.1.8.4.	Herzfrequenz .....	55
5.1.8.5.	Kalium .....	56
5.1.8.6.	Thrombozyten .....	57
5.1.8.7.	Hämoglobin .....	58
5.1.8.9.	C-reaktives Protein .....	59
5.1.8.10.	Leukozyten.....	60
5.1.9.	Komplikationen.....	61
5.2.	Vergleich der Ergebnisse der Hypothermiegruppe mit der historischen Referenzgruppe .....	63
5.2.1.	Demographische Daten der Patientengruppen .....	63
5.2.2.	Reanimationsbezogene Daten .....	64
5.2.3.	Neurologisches Ergebnis .....	65
5.2.3.1.	Glasgow Outcome Score nach 28 Tagen .....	65
5.2.3.2.	Glasgow Outcome Score nach 28 Tagen in Abhängigkeit der primären EKG-Diagnose.....	66
5.2.3.3.	Überlebensraten .....	68
5.2.3.4.	Prognoseparameter .....	71
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>73</b>
6.1.	Klinische und anamnestische Daten der Hypothermiegruppe .....	73
6.2.	Hypothermie als Prozedur.....	77
6.3.	Vergleich der Hypothermiegruppe mit der historischen Patientengruppe.....	83
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>90</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>92</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>102</b>
9.1	Lebenslauf.....	102
9.2	Danksagung .....	104
9.3.	Ehrenwörtliche Erklärung .....	105

## 1. Zusammenfassung

Die Langzeitüberlebensrate von Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation ist trotz ständiger Verbesserungen der Intensivmedizin immer noch sehr gering, für außerhospitaler Kreislaufstillstände liegt sie nur selten über 20%. Entscheidend für eine bestmögliche zerebrale Prognose ist neben einer raschen Erstversorgung vor allem die Behandlung des Patienten in der postischämischen Phase, in welcher das Postresuscitation-Syndrom zu anhaltender Schädigung von Nervenzellen führen kann.

Im Jahr 2002 konnte durch zwei große klinische Studien ein neuroprotektiver Effekt der milden Hypothermie nach globaler Hirnischämie nachgewiesen werden. Durch sehr eng gefasste Einschlusskriterien wurde jedoch nur ein hochselektiertes Patientengut in diese Studien aufgenommen, und die therapeutische Hypothermie wurde daraufhin von der ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) nur für Patienten mit Kammerflimmern empfohlen.

Ziel unserer Untersuchung war es, die Wirkung der therapeutischen Hypothermie bei erweiterter Indikationsstellung (Patienten mit Kammerflimmern oder Asystolie), und somit bei einem breiten Patientenspektrum zu überprüfen. Ein weiteres Anliegen bestand darin, die Durchführbarkeit und die Sicherheit der milden Hypothermie sowie deren Einfluss auf ausgewählte Laborparameter zu untersuchen. Des Weiteren erfolgte der Vergleich zwei verschiedener Kühlmethoden.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden 78 reanimierte Patienten mit der Methode der milden Hypothermie behandelt (Hypothermiegruppe). Dazu wurden die Patienten unmittelbar nach der Reanimation mithilfe eines intravasalen Kühlsystems (CoolGard) oder mit einer externen Kühlmethode (Eis) für 24 Stunden auf eine Körperkerntemperatur von 33°C gekühlt. Eine historische Patientengruppe, deren Daten retrospektiv erfasst wurden, erhielt die Standardtherapie und stellte die Referenzgruppe dar.

Eingeschlossen wurden Patienten mit der primären Rhythmusstörung Kammerflimmern oder Asystolie, wenn diese beobachtet war. Der Kreislaufstillstand konnte kardialer oder nicht kardialer Ursache sein, lediglich traumatische Ursachen des Kreislaufstillstandes und eine Hypoxiezeit > 15 Minuten stellten Ausschlusskriterien dar. Zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses wurden der Glasgow Outcome Score und die Überlebensrate nach 28 Tagen in beiden

Patientengruppen bestimmt.

Anhand unserer Beobachtungen ist die Therapie mit milder Hypothermie auf einer Intensivstation gut durchführbar und kann bei insgesamt niedriger Komplikationsrate als sichere Therapiemethode angesehen werden.

Die mit milder Hypothermie behandelten Patienten erreichten insgesamt ein signifikant besseres neurologisches Ergebnis und eine höhere Überlebensrate im Vergleich zur Referenzgruppe. Der Anteil der Patienten mit günstigem neurologischen Outcome (GOS 3-5) betrug in der gekühlten Gruppe 42,3% und in der Referenzgruppe 23,7%. Ein hervorragendes Ergebnis mit Wiederkehr aller früheren Hirnfunktionen (GOS 5) wurde bei 23% der Patienten in der Hypothermiegruppe und nur bei 10,5 % der Patienten mit der Standardtherapie erzielt. Durch die Anwendung der Kühltherapie wurde das Risiko für ein schlechtes Outcome (GOS 1+2) um 24 % reduziert.

Hingegen zeigte sich bei isolierter Betrachtung der Patienten mit primärer EKG-Diagnose Asystolie keine signifikante Verbesserung der zerebralen Prognose. In der Hypothermiegruppe erreichten 31,4% der Patienten mit primärer Asystolie ein gutes bis mäßiges neurologisches Ergebnis (GOS 3-5), in der Referenzgruppe waren es 25%. Die Serumkonzentration der Neuronenspezifischen Enolase, welche als spezifischer Marker für die ischämische Hirnschädigung gilt, wurde in den ersten drei Tagen nach der Reanimation bestimmt. Trotz eines günstigeren neurologischen Endergebnisses zeigte sich kein Vorteil für die Hypothermiegruppe im Vergleich zur Referenzgruppe. Somit bleibt die eigentliche Ursache für ein besseres Überleben durch die Therapie mit milder Hypothermie letztlich noch ungeklärt.

Mit der intravasalen Kühlmethode CoolGard 3000 konnte die angestrebte Zieltemperatur von 33°C signifikant schneller erreicht (225 Minuten versus 477 Minuten) und konstanter aufrechterhalten werden als mit rein externer Kühlung. Jedoch zeigte sich bei Verwendung des intravasalen Kühlsystems aufgrund technischer Besonderheiten eine zeitliche Verzögerung bis zum Beginn der Kühlung. Wir schlussfolgern aus unseren Ergebnissen, dass erfolgreich reanimierte Patienten nach Herzkreislaufstillstand nach primärer Rhythmusstörung Kammerflimmern von einer Therapie mit milder Hypothermie profitieren können. Da sich bei Patienten mit primärer Asystolie kein Vorteil hinsichtlich der Überlebensrate und des neurologischen Ergebnisses nachweisen lässt, kann die therapeutische Hypothermie bei der primären Rhythmusstörung Asystolie nicht generell empfohlen werden.



## **2. Einleitung**

### **2.1. Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation**

Mit Zunahme der Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der westlichen Welt steigt auch die Zahl der Menschen, die infolge eines plötzlichen Herzstillstandes kardiopulmonal reanimiert werden müssen. Laut Angaben der WHO sterben jährlich etwa 17 Millionen Menschen auf der ganzen Welt durch kardiovaskuläre Erkrankungen, davon 7,2 Millionen infolge ischämischer Herzkrankheit, 5,5 Millionen versterben an zerebrovaskulären Erkrankungen und 3,9 Millionen an hypertensiven und anderen Herzerkrankungen. Die Inzidenz des plötzlichen Herzstillstandes in Europa wird mit Zahlen zwischen 37-80/100.000 Einwohnern pro Jahr angegeben (Atwood et al. 2005, de Vreede-Swagemakers et al. 1997).

Allein in Deutschland fordern die Herz-Kreislauf-Erkrankungen jedes Jahr 375.000 Tote, dies entspricht einem Anteil von 44% aller Todesursachen, davon versterben 4552 Menschen an den Folgen eines plötzlichen Herzstillstandes (Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2007).

Ein Herz-Kreislaufstillstand stellt durch sein plötzliches und unerwartetes Auftreten eine große Herausforderung für das Rettungspersonal und alle beteiligten Personen dar. Die Chancen einen Kreislaufstillstand gesund und ohne neurologische Folgeschäden zu überleben sind selbst nach primär erfolgreicher Reanimation heutzutage immer noch sehr gering. Als Ursache für die niedrigen Überlebensraten und die schlechte neurologische Prognose steht dabei die hypoxische Hirnschädigung durch den zerebralen Sauerstoffmangel im Vordergrund.

Für einen Kreislaufstillstand außerhalb der Klinik liegt die Überlebensrate zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung je nach Studie zwischen 6% und 23% (Herlitz et al. 1999, Böttiger et al. 1999, Graves et al. 1997, Atwood et al. 2005, Rea et al. 2003, de Vreede-Swagemakers et al. 1997). Dabei fällt die Überlebenszahl in den folgenden Jahren nach der Reanimation noch weiter ab (Graves et al. 1997, Böttiger et al. 1999, Fischer et al. 1997, Roewer et al. 1985). Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass Patienten insgesamt bessere Überlebenschancen hatten, wenn der Kreislaufstillstand beobachtet (Becker et al. 1991, Fischer et al. 1997) und die primäre Rhythmusstörung Kammerflimmern war (Becker et al. 1991, Atwood et al. 2005, Eisenberg et al. 1990). Von den überlebenden Patienten entwickeln 20-30%

schwere neurologische Behinderungen oder verbleiben im komatösen Zustand bis hin zum Übergang in ein Apallisches Syndrom (Bernard et al. 2002, The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002). Nur die wenigsten Patienten können nach erfolgreicher CPR (kardiopulmonaler Reanimation) ohne neurologische Defizite wieder nach Hause entlassen werden.

Neben dem Verlauf der Grunderkrankung, welche zum Kreislaufstillstand geführt hat, bestimmt das Ausmaß der anoxischen Hirnschädigung entscheidend die weitere Entwicklung des Patienten. Vor allem das Postresuscitation- Syndrom kann noch Stunden bis Tage nach Wiederherstellung der Gehirndurchblutung zu anhaltender Schädigung von Nervenzellen führen. Ein ungünstiges neurologisches Outcome nach längerem Koma stellt der Verbleib im sogenannten persistierenden vegetativen Zustand (Apallisches Syndrom oder Coma vigile) dar. Das Krankheitsbild bezeichnet die neurofunktionelle Entkopplung des geschädigten Großhirns vom intakten Hirnstamm. Obwohl die Patienten die Augen geöffnet haben, sind sie zu keinerlei Spontan- oder Reaktivbewegungen fähig. Die Betreuung dieser Patienten erfordert ein Höchstmaß an Pflege und erfolgt meist in spezialisierten Langzeitpflegeeinrichtungen. Die Therapieerfolge sind oft nur sehr begrenzt, nach mehr als 12 Monaten im Coma vigile gilt eine funktionelle Erholung als unwahrscheinlich. Oftmals versterben die Patienten nach einigen Jahren an infektiösen Komplikationen.

Die Behandlung von Patienten mit schwerem ischämischem Hirnschaden ist deshalb mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden und bedeutet eine große Belastung für das soziale Umfeld dieser Patienten. Auch bei guter neurologischer Erholung ist die Behinderung durch körperliche und kognitive Einschränkungen oft so gravierend, dass daraus trotz eingehender neurologischer Rehabilitation Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit resultiert.

Durch die zunehmende Verbesserung der Notfallversorgung und Verkürzung der Anfahrtszeiten zum Ort der Reanimation, können inzwischen Patienten die prähospitale Reanimation überleben, die noch vor einigen Jahren kaum Überlebenschancen hatten. Dennoch versterben immer noch viele Patienten während ihres Klinikaufenthaltes oder unmittelbar danach an den Spätfolgen der zerebralen Hypoxie.

Die Suche nach neuroprotektiven Maßnahmen zur Verbesserung der neurologischen Prognose nach überlebter Reanimation ist deshalb seit Jahren Gegenstand

intensiver Forschungen. Im Mittelpunkt steht dabei die Beeinflussung zellschädigender pathophysiologischer Prozesse, welche in der postischämischen Phase ablaufen und prognosebestimmend für den Patienten sind. Doch zahlreiche, vor allem medikamentöse Therapieansätze konnten die Erwartungen, die an sie gestellt wurden im klinischen Alltag nicht erfüllen.

Erst mit der Anwendung der Hypothermie wurde eine Behandlungsmöglichkeit gefunden, die sich insbesondere nach einem Herzkreislaufstillstand als aussichtsreiche neuroprotektive Therapie gezeigt hat. Gerade deshalb kommt der Erforschung dieses Therapieansatzes eine besondere Bedeutung zu und stellt den Grund für den Bedarf weiterer klinischer Untersuchungen mit therapeutischer Hypothermie dar.

## **2.2. Pathophysiologie der hypoxischen Hirnschädigung**

Ein Herzkreislaufstillstand geht mit dem plötzlichen Verlust eines effektiven Blutflusses aufgrund einer akuten Dysfunktion des Herzens und/oder des peripheren Gefäßsystems einher. Eine adäquate Perfusion lebenswichtiger Organe und somit deren Versorgung mit Sauerstoff und Substraten ist nicht mehr gewährleistet.

Dabei stellt die geringe Ischämietoleranz des menschlichen Gehirns den limitierenden Faktor für das Überleben eines Patienten nach Herzkreislaufstillstand dar. Als übergeordnete Steuerungseinheit reguliert das Gehirn Bewusstsein und vitale Funktionen des Menschen, und reagiert am empfindlichsten auf eine Minderversorgung mit Sauerstoff und Substraten. Wird die normale Durchblutung des Hirngewebes nicht schnellstmöglich wiederhergestellt, kommt es zum irreversiblen Funktions- und Strukturverlust von Nervenzellen.

Das menschliche Gehirn wiegt mit 1600g nur etwa 2% des Körpergewichts, verbraucht dabei jedoch ein Fünftel des Sauerstoffbedarfs des gesamten Körpers. Das Nervengewebe ist energetisch generell auf die oxidative Glucoseverwertung angewiesen, wobei praktisch keine Speichermöglichkeiten für Glucose existieren. Eine Unterbrechung der Substratzufuhr zum Gehirn führt nach 10-12 Sekunden zum Bewusstseinsverlust, bereits nach 6-8 Sekunden ist der Sauerstoff und nach 3- 4 Minuten die freie Glucose verbraucht. Schon nach 4-5 Minuten treten nekrotische Prozesse an den Nervenzellen auf, eine andauernde Hypoxie von 9-10 Minuten hat den irreversiblen Hirntod zur Folge. Für die komplexe Funktion des Gehirns ist eine Durchblutung von 50ml/min/100g Hirngewebe notwendig. Unterschreitet der zerebrale Blutfluss die Ischämieschwelle des Gehirns von 20ml/min/100g resultieren Funktionsausfälle der Neuronen. (Siegenthaler 2001).

Auf zellulärer Ebene spielen Mechanismen wie die Anreicherung exzitatorischer Aminosäuren, die Bildung freier Radikale sowie Entzündung, Apoptose und die Entstehung von Ödemen eine wichtige Rolle. Durch den Sauerstoffmangel fällt die Energiegewinnung durch die aerobe Glykolyse weg. Das aus Glucose entstehende Pyruvat wird nun zu Lactat reduziert (anaerobe Glykolyse), und führt zur Entstehung einer metabolischen Azidose. Die Energiegewinnung aus dem Kohlenhydratabbau ist stark vermindert, unter aeroben Bedingungen werden in den Mitochondrien 36 Mol ATP (Adenosintriphosphat) aus 1 Mol Glucose gebildet, unter anaeroben Bedingungen jedoch nur noch 2 Mol ATP. Aufgrund des ATP- Mangels folgt der Zusammen-

bruch des Ruhemembranpotentials, Kaliumionen strömen in den Extrazellarraum, während Natrium- und Kalziumionen intrazellulär angereichert werden. Hierdurch erfolgt die Depolarisierung der Zellmembran und die elektrische Erregbarkeit der Zelle erlischt. Im Rahmen solcher Depolarisationen kommt es zum Einstrom von Chloridionen und zur Freisetzung exzitatorischer Transmitter (wie z.B. Glutamat) in hohen Konzentrationen. Dem Na- und Cl-Einstrom folgen passiv Wassermoleküle, es kommt zur Zellschwellung und Entwicklung eines zellulären oder zytotoxischen Hirnödems, was wiederum zur Verschlechterung der zerebralen Mikrozirkulation führt (Morimoto et al. 1993).

Das freigesetzte Glutamat öffnet Kalziumkanäle, was zu intrazellulärer Anreicherung von Kalzium und nachfolgend zur Generierung freier Sauerstoffradikale führt. Es kommt zur Schädigung der DNA, zur Lipidperoxidation und letztlich zum Zellmembranschaden. Am Endpunkt der Kaskade steht der Zelltod durch Nekrose oder die Induktion der Apoptose (programmierter Zelltod) der Nervenzelle. (Siesjö 1988, Safar 1993, Vaagenes et al. 1996).

Untersuchungen haben ergeben, dass verschiedene Zellpopulationen im Gehirn unterschiedliche ischämische Schwellenwerte besitzen, was man als selektive Vulnerabilität bezeichnet. Bei Ratten wurde nachgewiesen, dass zuerst die Zellen der CA1-Schicht des Hippocampus geschädigt werden. Die hippocampalen CA1-Neurone sind selbst für kurze Hypoxie-/Ischämie-Zeiten sehr empfindlich. Später folgen die CA3- Pyramidenzellen, die Gliazellen und zuletzt die Endothelzellen, die am resistentesten gegenüber Ischämie sind (Siesjö 1988, Safar 1993).

Letztendlich ist der Grad der hypoxisch- ischämischen Hirnschädigung abhängig von der Dauer der Ischämiezeit. Bereits von mehreren Autoren wie Abramson et al. 1985 und Bialecki et al. 1995 wurde das Zeitintervall zwischen Kollaps und Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufes als wichtiger Parameter für die neurologische Prognose nach erfolgreicher Reanimation beschrieben.

Der komplexe Ablauf von destruierenden Prozessen ist jedoch mit der Wiederherstellung der Zirkulation noch nicht beendet. Das von Negovsky 1988 erstmals beschriebene „Postresuscitation-Syndrom“ bezeichnet eine Abfolge von weiteren Schädigungsprozessen nach erfolgreicher Reanimation (Sterz et al. 1996, Safar 1993, Vaagenes et al. 1996, White et al. 1996).

Der Ablauf dieser pathophysiologischen Prozesse trägt dabei einen erheblichen Anteil am Gesamtausmaß der zerebralen Schädigung bei, noch Stunden bis Tage nach der erfolgreichen Reanimation kann eine anhaltende Schädigung von Nervenzellen erfolgen.

Für das Postresuscitation Syndrom sind vier Pathomechanismen verantwortlich:

#### 1. Reperfusionsstörungen (4 Stadien)

Nach einem initialen multifokalem Durchblutungsstop folgt eine Phase reaktiver globaler Hyperämie aufgrund einer 15-30 Minuten andauernden Vasoparalyse. Daraufgehend kommt es zu einer prolongierten globalen und multifokalen Minderdurchblutung, welche für 2-12 Stunden nach Kreislaufstillstand andauern kann. Infolge eines erhöhten Sauerstoffverbrauchs des Gehirns entsteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf (Ernster 1988, Oku et al. 1994). Nach 20 Stunden normalisiert sich schließlich die zerebrale Durchblutung wieder oder aber die Mangel durchblutung bleibt bestehen und führt zum Hirntod des Patienten.

#### 2. Reoxygenierungsschäden

Die Reoxygenierung des Nervengewebes führt über die Peroxidation ungesättigter Fettsäuren zur Bildung von Superoxidradikalen, welche nach wiederhergestellter Zirkulation freigesetzt werden und zur Zerstörung der Zellmembranen führen (Ernster 1988, Safar 1993).

#### 3. Einschwemmung von Substanzen aus Schockorganen

Es erfolgt die Alteration von Nervengewebe durch schädigende Substanzen aus anderen Organen wie z.B. Endotoxine aus ischämisch geschädigten Darmabschnitten.

#### 4. Hämorheologische Störungen

Als vierte Ursache tragen Veränderungen der Bluthomöostase mit Dysfunktion der Blutkörperchen, die im Rahmen des Kreislaufstillstandes auftreten, zu fortlaufender Schädigung von Nervenzellen bei.

### **2.3. Therapieansätze zur Verhinderung neurologischer Schäden nach Kreislaufstillstand**

Aufgrund der geringen Ischämietoleranz des Gehirns ist die rasche Wiederherstellung einer suffizienten zerebralen Perfusion die wichtigste protektive Maßnahme zur Verhinderung neurologischer Folgeschäden.

Doch die Wiederherstellung der spontanen Zirkulation (ROSC) ist, wie unter 2.2. beschrieben, nur der erste Schritt zur Wiedererlangung der völligen Gesundheit des Patienten. Die Behandlung in der Postreanimationsphase spielt eine zentrale Rolle und kann das endgültige neurologische Ergebnis entscheidend beeinflussen (Langhelle et al. 2003, Langhelle et al. 2005).

Schon seit vielen Jahren wird deshalb intensiv nach neuroprotektiven Maßnahmen geforscht, welche in der postischämischen Phase einen günstigen Einfluss auf den Ablauf schädigender Prozesse nehmen können. Vor allem zahlreiche medikamentöse Ansätze wurden untersucht:

Experimentelle Studien von Nehls et al. 1987 und Monsalve et al. 1987 versprachen zunächst positive Effekte auf das neurologische Outcome nach zerebraler Ischämie durch Induktion einer tiefen Barbituratnarkose mit Thiopental nach Wiederherstellung der spontanen Zirkulation. Diese Therapiemethode konnte sich jedoch in weiteren Studien nicht als erfolgversprechend erweisen (The Brain Resuscitation Clinical Trial Study Group 1986, Steen et al. 1979).

Da eine massive Freisetzung von Glutamat während zerebraler Hypoxie beobachtet wurde, versuchte man diesen Mechanismus durch die Gabe von N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten wie MK-801 oder Memantine zu unterbinden. Die erhoffte Wirkung einer Hemmung des neurotoxischen Effekts durch Minderung der Glutamatfreisetzung konnte in Studien mit globaler Hirnischämie aber nicht beobachtet werden (Sterz et al. 1989, Buchan et al. 1991) Weiterhin wurde ein neuroprotektiver Effekt durch Substanzen erwartet, welche inhibitorische Rezeptorsysteme verstärken, wie zum Beispiel GABA-Rezeptor-Agonisten wie Baclofen oder Muscimol, doch auch diese Medikamente verfehlten in Studien ihre erwünschte Wirkung (Lyden et al. 1994).

Da es im Rahmen ischämischer Hirnschädigung zur intrazellulären Akkumulation von Kalziumionen kommt, wurde der Einfluss der Kalziumantagonisten Nimodipin (Roine et al. 1990) und Lidoflazine (Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group 1991) in

kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Verabreichung dieser Substanzen führte zwar zu einer verbesserten zerebralen Durchblutung, konnte aber das neurologische Ergebnis in der Therapiegruppe im Vergleich zur Placebogruppe nicht positiv beeinflussen. Lediglich bei traumatischer Subarachnoidalblutung wird die Anwendung des Kalziumantagonisten Nimodipin empfohlen (Harders et al. 1996, The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury 1994). Auch eine Behandlung mit Kortikosteroiden konnte die Prognose reanimierter Patienten nicht verbessern (Jastremski et al. 1989).

Letztlich konnten sich die untersuchten Substanzen aufgrund fehlender Effektivität oder aufgrund gravierender Nebenwirkungen bisher in der klinischen Praxis nicht durchsetzen. Überzeugend wirksame und nebenwirkungsarme neuroprotektive Medikamente existieren somit derzeit nicht.

Dennoch ist es keinesfalls so, dass die neurologische Erholung des Patienten nach der Reanimation als schicksalhaft betrachtet werden muss. Zumindest eine Vielzahl allgemeiner Maßnahmen können ergriffen werden um das bestmögliche Resultat für den Patienten zu erreichen:

Die Aufrechterhaltung eines ausreichenden zerebralen Perfusionsdruckes und einer optimalen Oxygenierung stellen die Basismaßnahmen nach einer erfolgreichen Wiederbelebung dar. Eine kontrollierte Beatmung sollte so eingestellt werden, dass eine Normokapnie erreicht wird. Eine Hypokapnie durch Hyperventilation führt zur zerebralen Vasokonstriktion und zusätzlicher zerebraler Ischämie (Beckstead et al. 1978, Menon et al. 2004).

Weiterhin wird die Stabilisierung der Blutzuckerwerte im normoglykämischen Bereich bei reanimierten Patienten empfohlen, denn experimentelle Untersuchungen zeigten, dass eine Hyperglykämie die neuronalen Schäden nach zerebraler Hypoxie noch verstärkt (Gardiner et al. 1982, Pulsinelli et al. 1982). Auch ein Zusammenhang zwischen einem schlechten neurologischen Outcome und hohen Blutzuckerspiegeln in den ersten 24 Stunden nach Reanimation wurde in Studien belegt (Longstreth et al. 1984, Calle et al. 1989, Müllner et al. 1997).

Obwohl eine Sedierung der Patienten nach ROSC für 24h üblich ist, gibt es keine beweisenden Daten, die einen positiven Effekt einer Sedierung oder einer Muskelrelaxation belegen und noch keinen Hinweis darauf, ob eine Sedierung das Outcome beeinflusst (Leitlinien zur Reanimation der ERC, 2005)

Reanimierte Patienten sind häufig hypoton und benötigen intravenös Katecholamine,



---

um eine ausreichende Perfusion der lebenswichtigen Organe zu gewährleisten. In einer klinischen Untersuchung von Müllner et al. 1996 wurde gezeigt, dass das neurologische Ergebnis von den Blutdruckverhältnissen innerhalb der ersten zwei Stunden nach Reanimation abhängt.

Auch ein Einfluss der Körperkerntemperatur auf die zerebrale Erholung nach Hirnischämie ist bekannt. So treten bei hyperthermen Patienten größere neurologische Schäden nach einem Kreislaufstillstand auf als bei normo- oder hypothermen Patienten (Zeiner et al. 2001). Zahlreiche experimentelle und klinische Studien konnten außerdem den neuroprotektiven Effekt milder Hypothermie nach globaler Hirnischämie belegen. Auch in der Neurochirurgie werden Patienten schon seit Jahren während der Operation gekühlt, um neuronalen Schäden vorzubeugen.

## **2.4. Therapeutische Hypothermie**

Hypothermie wird definiert als Körpertemperatur unterhalb der Norm eines dem menschlichen gleichwertigen Organismus. Im Unterschied zu unfallbedingter Unterkühlung wird die in der neurologischen Intensivmedizin und nach Herzstillstand genutzte Hypothermie kontrolliert zu therapeutischen Zwecken angewendet. Man unterscheidet verschiedene Stufen der Hypothermie: als tiefe Hypothermie bezeichnet man Temperaturen unter 28°C, als mäßige Hypothermie Temperaturen von 28-32°C und unter milder Hypothermie werden Körpertemperaturen von 32-34°C verstanden.

Das Prinzip der Neuroprotektion mit Hypothermie wird schon seit 1950 bei kardio- bzw. neurochirurgischen Eingriffen erfolgreich eingesetzt. Hier wird die Kühlung bereits während des schädigenden Ereignisses verwendet, was bei akuten Zuständen wie Reanimationen in dieser Form nicht möglich ist. Es hat sich aber im Tierversuch und in einigen klinischen Studien bereits herausgestellt, dass auch eine erst nach dem Kreislaufstillstand beginnende Kühlungsbehandlung protektiv sein kann, wobei sich die Hypothermie positiv auf physikalische und biochemische Vorgänge, welche das Postresuscitation Syndrom verursachen, auswirkt.

### **2.4.1. Historische Entwicklung**

Bereits um 1950 entdeckten verschiedene Forscher die neuroprotektive Wirkung der therapeutischen Hypothermie. Bigelow et al. beschrieben erstmals den Nutzen einer moderaten Kühlung zum Schutz vor neuronalen Schäden im Gehirn während des Kreislaufstillstandes bei kardiochirurgischen Eingriffen (Bigelow et al. 1950, Bigelow 1959). Ebenfalls in den 1950ern konnte Rosomoff einen günstigen Effekt bei mit Hypothermie behandelten Hunden nach fokaler Hirnischämie nachweisen (Rosomoff 1959). Ein Einfluss der Körpertemperatur auf den cerebralen Blutfluss und den Sauerstoffverbrauch des Gehirns wurde zuerst durch Rosomoff und Holaday beschrieben (Rosomoff und Holaday 1954).

Im Jahr 1958 setzten Zimmermann und Spencer mäßige Hypothermie erstmals im Rahmen einer Reanimation ein, wodurch eine Senkung der Mortalitätsrate erreicht werden konnte (Zimmermann und Spencer 1958). Auch Williams et al. sowie Benson

et al. forschten zu dieser Zeit am Einsatz der Hypothermie nach Herzstillstand (Benson et al. 1958, Williams 1959).

Es muss erwähnt werden, dass in damaligen Studien zumeist tiefe Temperaturen im Sinne einer moderaten Hypothermie, oftmals sogar Temperaturen unter 30 °C eingesetzt wurden. Aufgrund der häufig auftretenden Nebenwirkungen wie Kältezittern, Gerinnungsstörungen, malignen Arrhythmien, erhöhtem Infektionsrisiko (Steen et al. 1979) und aufgrund sehr unterschiedlicher und unsicherer Therapieergebnisse wurden diese Experimente zunächst nicht weiter fortgeführt.

Erst viele Jahre später, etwa um 1980, erwachte das Interesse an der Kühltherapie neu, als ein Vorteil durch die Anwendung milder Hypothermie in experimentellen Tierstudien demonstriert werden konnte, mit selteneren und weniger schweren Nebenwirkungen als beim Einsatz mäßiger oder tiefer Hypothermie. Milde Hypothermie erwies sich als sicher und lieferte überzeugende Ergebnisse in vielen Versuchen mit Hunden, was insbesondere die Arbeitsgruppe von Safar et al. zeigen konnte (Leonov et al. 1990, Sterz et al. 1991, Weinrauch et al. 1992, Kuboyama et al. 1993, Safar et al. 1996). Leonov et al. erreichten bei Hunden durch Kühlung auf 34°C während einer Ischämie von 12,5 Minuten (durch induziertes Kammerflimmern) und eine Stunde postischämisch ein deutlich besseres Outcome als bei Hunden in der Normthermiegruppe (Leonov et al. 1990). Der schützende Effekt der Hypothermie während oder nach zerebraler Ischämie wurde des Weiteren durch Chopp et al. 1991 und Hickey et al. 2000 am Rattenhirn untersucht. Chopp et al. zeigte, dass nach 8 Minuten Ischämie im Gehirn der Ratte durch nachfolgende milde Hypothermie die Zahl nekrotischer Hirnzellen in bestimmten Regionen des Hippocampus (CA 1/2 Sektor) signifikant reduziert werden kann (Chopp et al. 1991).

Zusätzlich zu den Studien an den verschiedenen Tiermodellen wurden vielversprechende Vorstudien am menschlichen Organismus nach Herzstillstand weitergeführt. Diese konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen induzierter Hypothermie nach ROSC und verbesserter funktioneller Erholung sowie reduzierter histologischer Zellschädigung des ZNS zeigen (Bernard et al. 1997, Yanagawa et al. 1998, Zeiner et al. 2000, Felberg et al. 2001, Callaway et al. 2002). Die Ergebnisse der Vorstudien bildeten die Grundlage für die Durchführung zweier großer klinischer Therapiestudien durch Bernard et al. und Holzer et al. (Bernard et al. 2002, The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002).

### **2.4.2. Pathophysiologische Mechanismen**

Der exakte Mechanismus des neuroprotektiven Effekts der therapeutischen Hypothermie im Rahmen einer zerebralen Ischämie ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Reduktion des zerebralen Sauerstoffverbrauches während und nach der ischämischen Phase wurde bereits in mehreren Studien postuliert (Rosomoff und Holaday 1954, Jastremski et al. 1989, Oku et al. 1993, Oku et al. 1994). Mit Sicherheit ist dies jedoch nicht der einzige protektive Mechanismus, offenbar vermittelt Hypothermie hauptsächlich einen schützenden Effekt gegen zahlreiche ungünstige biochemische Prozesse, welche postischämisch ablaufen. Eine Kühlung während der Ischämiephase kann die Biosynthese, Freisetzung und Aufnahme verschiedener Neurotransmitter, insbesondere von Glutamat hemmen (Choi et al. 1987, Busto et al. 1989). Weiterhin hemmt Hypothermie die Akkumulation von Sauerstoffradikalen und die darauffolgende Lipidperoxidation (Lei et al. 1994). Durch die Stabilisierung von Zellmembranen (Busto et al. 1989) kommt es zum verminderten Einstrom von Kalzium-Ionen in die Zellen. Auch eine Senkung des Hirndruckes, welcher bei Patienten nach Herzkreislaufstillstand erhöht sein kann, konnte durch milde Hypothermie erreicht werden (Marion et al. 1997).

### **2.4.3. Aktueller Wissensstand**

#### Indikationsspektrum

Die vielversprechenden Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen an kleinen Patientengruppen gaben Anlass zur Durchführung zweier randomisierter kontrollierter klinischer Studien, welche im Jahr 2002 publiziert wurden. Sie dienen bisher als Grundlage für die Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien. Die erste Studie von Bernard et al. wurde in Australien durchgeführt und schloss 77 Patienten ein (43 in der Hypothermiegruppe und 34 in der Kontrollgruppe). Die Zieltemperatur war 33°C für einen Zeitraum von 12 Stunden. Die Zahl der Patienten mit gutem neurologischen Outcome war in der Hypothermiegruppe signifikant höher als in der Normothermiegruppe (49% versus 26%). Die zweite große Untersuchung war eine europäische Multicenter-Studie von der Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group, in welche 273 Patienten

eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden für 24 Stunden auf 32-34°C gekühlt. 55% der Hypothermiegruppe überlebten mit gutem neurologischem Outcome gegenüber 39% in der Kontrollgruppe. Die Sterberate konnte in der gekühlten Gruppe signifikant gesenkt werden (41% versus 55%).

In beiden Studien waren folgenden Bedingungen für den Einschluss der Patienten gültig: die primäre Rhythmusstörung war Kammerflimmern, der Kreislaufstillstand war prähospital, der Kreislaufstillstand musste beobachtet sein und die Grunderkrankung war primär kardialer Genese, außerdem wurden Patienten mit Schocksymptomatik > 30 Minuten ausgeschlossen.

Aufgrund der Ergebnisse dieser großen klinischen Studien gilt seit 2003 folgende Empfehlung durch die ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation): „Bewusstlose erwachsene Patienten mit spontaner Zirkulation nach außerhospitalem Herzstillstand sollen für 12-24 Stunden auf 32°C bis 34°C gekühlt werden, wenn die initiale Rhythmusstörung Kammerflimmern war. Eine solche Kühlung könnte ebenfalls vorteilhaft für andere Rhythmusstörungen oder intrahospitalen Herzstillstand sein.“

Für den Nachweis des Effektes der Hypothermie im Rahmen anderer primärer Rhythmusstörungen und bei intrahospitalen Kreislaufstillstand existieren bisher noch keine hinreichenden klinischen Untersuchungen.

### Zeitmanagement

Die Studien von Busto et al. 1989 und Kuboyama et al. 1993 haben gezeigt, dass nach Herzkreislaufstillstand mit einer Kühlung so schnell wie möglich begonnen werden sollte, um den größtmöglichen Effekt zu erzielen. Bereits im Rahmen der Reanimation kann die Kühlung durch verschiedene Methoden wie Kühlung des Kopfes mit Eis oder durch Infusion eiskalter Kochsalzlösung erfolgen (Kliegel et al. 2006). Dennoch ist auch bei verzögertem Beginn eine Kühltherapie noch sinnvoll und kann, wie in vielen Untersuchungen gezeigt wurde, durchaus noch neuroprotektive Wirkung entfalten (Colbourne und Corbett 1994 und 1995, Horn et al. 1992, Baker et al. 1992). In der europäischen Multicenterstudie betrug das mittlere Intervall zwischen ROSC und Beginn der Kühlung in 105 Minuten (The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002).

Hinsichtlich der Kühldauer wird von der ILCOR eine Kühlung des Patienten für 12- 24 Stunden nach erfolgreicher Reanimation empfohlen.

### Kühltechnik und Temperatur-Monitoring

Für die Absenkung der Körpertemperatur des Patienten existieren eine Vielzahl verschiedener Kühlmethoden.

Zur Technik der externen Kühlung oder Oberflächenkühlung gehört die Anwendung von Kühldecken, Kühlhelmen, Kühlmatratzen oder die Applikation von Eispackungen auf Kopf, Leiste und Extremitäten des Patienten. Die externen Kühlmethoden sind meist einfach anzuwenden und können auch prähospital eingesetzt werden. Doch die Senkung der Körpertemperatur erfolgt oft nur langsam und die Aufrechterhaltung der Temperatur im erlaubten Zielbereich ist relativ kompliziert.

Bei der intravasalen Kühlung wird der Patient über ein Kathetersystem, welches in die obere oder untere Hohlvene eingebracht und mit kalter Flüssigkeit gespült wird, gekühlt. Dieses System ermöglicht eine schnelle Kühlung und genaue Temperaturkontrolle, ist aber mit technischem Aufwand verbunden.

Auch die intravenöse Infusion kalter Kochsalz-Lösung stellt laut neuerer Untersuchungen eine Möglichkeit zur schnellen Absenkung der Körperkerntemperatur dar, allerdings ist die Methode allein nicht ausreichend um die Temperatur für einen längeren Zeitraum niedrig zu halten (Bernard et al. 2003, Kliegel et al. 2006).

Andere Kühlmethoden wie Peritoneal-Lavage (Xiao et al. 1995), extrakorporale Blutkühlung (Schwartz et al. 1996) oder nasale Spülung mit Eiswasser (Natale und D'Alecy 1989) wurden nur experimentell angewendet und konnten sich nicht für die klinische Nutzung durchsetzen.

Während der Therapie mit milder Hypothermie ist eine genaue Kontrolle der Körperkerntemperatur erforderlich. In bisherigen Untersuchungen wurde verschiedene Körperregionen wie Harnblase, Nasopharynx, Ösophagus, Rektum, Tympanon oder Pulmonalarterie zur Temperaturmessung genutzt. Doch nicht alle Meßmethoden reflektieren die tatsächliche Temperatur des Gehirns, denn es ist bekannt, dass sich die Hirntemperatur um 0,2-1,0°C von der systemischen Temperatur unterscheiden kann. Die Temperaturmessung in der Pulmonalarterie kommt dabei am ehesten der Temperatur des Gehirns gleich (Ao et al. 2000).

### 3. Aufgabenstellung

Die ILCOR empfiehlt seit 2003 die Anwendung der milden Hypothermie als Therapieform bei Patienten mit erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation nach Kammerflimmern bei prähospitalem Kreislaufstillstand. Diese Indikation gilt durch die 2002 publizierten Studien als gesichert (The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002, Bernard et al. 2002). Darüber hinaus werden positive Effekte der milden Hypothermie auch bei anderen Rhythmusstörungen als Kammerflimmern und auch bei intrahospitaler Reanimation angenommen. Diese Empfehlungen führten dazu, dass im klinischen Alltag die Indikation zur therapeutischen Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation großzügiger getestet wird.

Zur Indikationsstellung bei Asystolie gibt es bisher nur unzureichende Untersuchungen. Im Jahr 2002 wurden zwei große Studien zum Thema therapeutische Hypothermie im New-England-Journal of Medicine veröffentlicht (The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002, Bernard et al. 2002). In beiden Studien konnte in der Hypothermiegruppe eine signifikante Verbesserung des Cerebral Performance Score sowie eine Reduktion der Sterblichkeit gegenüber der Normothermiegruppe nachgewiesen werden. In beiden Untersuchungen wurden die Patienten nur unter eingeschränkten Bedingungen in die Studie aufgenommen.

Die Einschlusskriterien führten dazu, dass in der europäischen Multicenterstudie von über 3500 reanimierten Patienten nur 275 Patienten überhaupt an der Studie teilnehmen konnten, was einem Anteil von nur etwa 8% entspricht. Es wurde also nur für einen sehr geringen Anteil der Population von Patienten mit Herzkreislaufstillstand die Therapieform der milden Hypothermie überhaupt angewendet und deren Effekt wissenschaftlich ausgewertet.

Deshalb haben wir eine klinische Studie durchgeführt, welche Aufschluss darüber geben soll, ob sich bei erweitertem Indikationsspektrum ebenfalls höhere Überlebensraten und ein besserer Glasgow Outcome Score für die mit Hypothermie behandelten Patienten im Vergleich zur Standardtherapie ergibt.

Es handelt sich bei den vorliegenden Daten um Ergebnisse einer klinischen Therapiestudie, in welcher zunächst in retrospektiver Analyse und später fortlaufend die Daten aller von Mai 2002 bis August 2006 mit Hypothermie behandelten erfolgreich reanimierten Patienten (Hypothermiegruppe) erhoben wurden. Eine historische Patientengruppe aus den Jahren 1997 bis 2003 wurde ohne

therapeutische Hypothermie, sondern lediglich mit der Standardtherapie behandelt und stellt die Vergleichsgruppe dar.

Weiterhin sollen die Auswirkungen der milden Hypothermie auf Kreislauffunktionen, verschiedene Blutwerte sowie die auftretenden Komplikationen bzw. Nebenwirkungen der Therapie untersucht werden.

Im klinischen Alltag finden unterschiedliche Verfahren zur Absenkung der Körpertemperatur Anwendung. In dieser Untersuchung werden zwei Methoden angewendet, wobei der Vorteil eines relativ neuen intravasalen Kühlsystems herausgearbeitet werden soll.

In der vorliegenden klinischen Untersuchung sollten nachfolgende Arbeitshypothesen überprüft werden:

- 1. Die in den klinischen Studien nachgewiesenen positiven Effekte der therapeutischen/milden Hypothermie bezüglich der Überlebensrate und des neurologischen Endergebnisses nach überlebter CPR sind auch in einem Patientengut mit erweitertem Indikationsspektrum (primäre Asystolie, intrahospitale CPR, Kreislaufstillstand nicht kardialer Ursache) nachweisbar.**
- 2. Die Durchführung der milden Hypothermie durch alleinige externe Kühlung oder intravasale Kühlung ist auf einer Intensivstation gut durchführbar.**
- 3. Die auftretenden Nebenwirkungen beider Verfahren bezüglich Kreislauffunktionen, Mineral- und Flüssigkeitshaushalt, Gerinnung und pulmonaler Infektionen sind akzeptabel.**
- 4. Die intravasale Kühlmethode ist der rein externen Kühlung reanimierter Patienten überlegen.**



## **4. Material und Methode**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde die Therapiegruppe mit der Methode der milden Hypothermie behandelt (Hypothermiegruppe).

Eine historische Patientengruppe erhielt die Standardtherapie und stellte die Referenzgruppe dar.

Zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses wurde der Glasgow Outcome Score nach 28 Tagen in beiden Gruppen bestimmt. Der 28. Tag nach Reanimation oder der Tod des Patienten stellten den Endpunkt der Untersuchung dar.

### **4.1. Hypothermiegruppe**

In die Hypothermiegruppe wurden alle Patienten aufgenommen, welche im Zeitraum von Mai 2002 bis August 2006 auf der internistischen Intensivstation des Klinikums der FSU- Jena mit der Methode der milden Hypothermie behandelt wurden.

Die Daten der Patienten in der Hypothermiegruppe, deren Behandlung bis zum 31.10.2005 erfolgt war, wurden in retrospektiver Analyse erhoben. Seit dem 01.11.2006 wurde die Studie in prospektiver Analyse nach dem gleichen Untersuchungsprotokoll fortgeführt.

Da alle Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung nicht bei Bewusstsein waren, konnte die Zustimmung über die Teilnahme an der Studie und die Behandlung mit Hypothermie nur über die nächsten Angehörigen eingeholt werden. Dazu wurde den Angehörigen ein Informationsblatt ausgehändigt, in welchem über den Inhalt der Studie und die anonyme Erfassung der Patientendaten aufgeklärt wurde. Die Angehörigen durften dann in Vertretung für den Patienten die Zustimmungserklärung unterschreiben oder die Teilnahme an der Studie verweigern.

Insgesamt konnten in die Hypothermiegruppe 78 Patienten im Alter von 15 bis 80 Jahren aufgenommen werden. Darunter waren 13 Frauen und 65 Männern.

#### **4.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, welche einen Herzkreislaufstillstand erlitten hatten und durch komplexe kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen (Basic und Advanced Life Support) erfolgreich wiederbelebt wurden. Der Kreislaufstillstand konnte beobachtet oder unbeobachtet sein, wenn die primäre Rhythmusstörung Kammerflimmern war. Bei primärer Asystolie musste der Kreislaufstillstand beobachtet sein. Weiterhin sollte die abschätzbare Hypoxiezeit unter 15 Minuten betragen und die Dauer der Maßnahmen bis zur Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufes bei maximal 60 Minuten liegen.

Von der Studie auszuschließen waren Patienten, die älter als 80 Jahre waren sowie Patienten mit traumatisch verursachtem Herzstillstand. Waren die Patienten innerhalb einer Stunde nach der Reanimation wach, das heißt sie reagierten adäquat auf Ansprache und befolgten einfache Aufforderungen, so wurden sie nicht in die Studie aufgenommen.

##### Einschlusskriterien zur milden Hypothermie:

- erfolgreiche Reanimation nach Herzkreislaufstillstand
- Kreislaufstillstand beobachtet oder unbeobachtet bei primärer Rhythmusstörung Kammerflimmern
- beobachtet bei primärer Rhythmusstörung Asystolie
- abschätzbare Hypoxiezeit unter 15 Minuten
- Reanimationsdauer maximal 60 Minuten
- Alter  $\leq$  80 Jahre

##### Ausschlusskriterien zur milden Hypothermie:

- Alter  $>$  80 Jahre
- traumatisch verursachter Herzkreislaufstillstand
- wacher Patient

#### 4.1.2. Erfassung der Patientendaten

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht zur Erfassung von klinischen und anamnestischen Daten der Patienten.

**Tabelle 1:** Datenerfassungsprotokoll für Patienten der Hypothermiegruppe

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
<b>Demografische Daten</b>					
Alter	x				
Geschlecht	x				
Anzahl der Vorerkrankungen	x				
<b>Reanimationsdaten</b>					
Hypoxiezeit	x				
Reanimationsdauer und –ort	x				
Diagnose	x				
primäre Rhythmusstörung	x				
<b>SAPS II</b>	X				
<b>Lactat</b>	X				
<b>Glucose</b>	X				
<b>NSE</b>	X	x	x		
<b>GCS</b>	X	x	x	x	x
<b>Körperkerntemperatur</b>	2-stündlich				
<b>Blutdruck und Herzfrequenz</b>	4-stündlich	4-stündlich			
<b>Kalium</b>	6-stündlich	6-stündlich			
<b>Thrombozyten Hämoglobin CrP Leukozyten</b>	12-stündlich	12-stündlich			

SAPS: Simplified Acute Physiologie Score, NSE: Neuronenspezifische Enolase, GCS: Glasgow Coma Score, CrP: C-reaktives Protein

**Daten zur Reanimation**

Zu den Reanimationsdaten gehörten die Hypoxiezeit, die Dauer der Reanimation und die primäre Rhythmusstörung.

Als Hypoxiezeit war der Zeitraum ab Eintritt des Herzkreislaufstillstandes bis zum Beginn suffizienter Wiederbelebungsmaßnahmen in Minuten definiert. Die Zeit vom Beginn der CPR bis zur Wiederherstellung des Kreislaufes (ROSC) galt als Reanimationsdauer.

Außerdem wurden der Reanimationsort und die zugrunde liegende Diagnose protokolliert.

**Verlaufsdaten der intensivmedizinischen Behandlung**

Es wurden die Dauer der Beatmung, der Sedierung und die Komadauer des Patienten erfasst.

Weiterhin erfolgte die Dokumentation des SAPS II-Score (Simplified Acute Physiology Score) der ersten 24 Stunden, die Verweildauer auf der Intensivstation und die Todesursache bei Tod des Patienten.

Der SAPS II ist ein Punktwert, welcher zur Einschätzung des medizinischen Status des Patienten dient. In die Berechnung des SAPS II fließen unter anderem Parameter wie Alter, Aufnahmezustand, Blutdruck, Herzfrequenz, Beatmung und verschiedene Blutserumkonzentrationen wie zum Beispiel Natrium, Kalium, Bilirubin in die Bewertung ein. Je höher der Punktwert des SAPS II, desto schlechter ist der klinische Zustand und umso höher das Sterberisiko des Patienten.

Innerhalb der ersten 48 Stunden nach Reanimation wurden die Serumkonzentrationen ausgewählter Laborparameter dokumentiert, um den Einfluss der therapeutischen Hypothermie auf diese Parameter genauer zu untersuchen (siehe Tabelle 3). Zur Vergleichbarkeit wurde jeweils ein Ausgangswert des Parameters vor Beginn der Kühltherapie bestimmt.

## Neurologische Beurteilung

### Glasgow-Coma-Score

Innerhalb der ersten 5 Tage nach CPR geschah täglich die Erfassung der Bewusstseinslage des Patienten durch Ermittlung des Glasgow Coma Score (GCS). Dabei wurde jeweils der beste Tageswert dokumentiert.

Der Glasgow Coma Score dient der Beurteilung einer primären und/oder sekundären Hirnschädigung und erlaubt bei wiederholten Kontrollen eine Abschätzung der Prognose (Bialecki et al. 1995, Psychrembel 2004). Die bestmögliche motorische und verbale Reaktion sowie das Öffnen der Augen werden folgendermaßen auf einer Punkteskala ermittelt (Tabelle 2):

**Tabelle 2:** Beurteilung der Bewusstseinslage nach dem Glasgow Coma Score

<b>Glasgow Coma Score</b>		
<b>Prüfung</b>	<b>Reaktion</b>	<b>Bewertung</b>
Augenöffnen	spontan	4
	auf Ansprechen	3
	auf Schmerzreiz	2
	keine Reaktion	1
Motorik	nach Aufforderung	6
	gezielte Abwehrbewegung	5
	ungezielte Abwehrbewegung	4
	Beugesynergien	3
	Strecksynergien	2
	keine Reaktion	1
Sprache	orientiert, klar	5
	verwirrt	4
	einzelne Wörter	3
	unverständliche Laute	2
	keine	1
Ein Punktwert von 15-14 wird als leichtes, von 13-9 als mittelschweres und von 8-3 als schweres Schädelhirntrauma interpretiert.		

### Glasgow-Outcome-Score

Kombinierte Endpunkte der Untersuchung stellten der Grad der zerebralen Restitution sowie die Überlebensrate nach 28 Tagen in beiden Gruppen dar. Zur Einschätzung des neurologischen Ergebnisses wurde der Glasgow Outcome Score jedes Patienten bestimmt.

Der Glasgow Outcome Score beschreibt die wiedererlangte neurologische Funktionsfähigkeit nach einer zerebralen Schädigung und ist der im Zusammenhang mit Rehabilitation am häufigsten verwendete Score. Er wurde erstmals von Jennet und Bond präsentiert und dient der Beurteilung von körperlichen und geistigen Fähigkeiten im Verlauf einer Erkrankung (Jennet et al. 1981). Die Skala wurde in 5 Abschnitte unterteilt, wobei das Maximum von 5 Punkten den optimalen Outcome des Patienten beschreibt (siehe Tabelle 3). Der ungünstigste Verlauf (Tod des Patienten) wird mit einem Punkt bewertet.

**Tabelle 3:** Neurologisches Ergebnis nach dem Glasgow Outcome Score

<b>Glasgow Outcome Score</b>	
Patient verstorben	1
Apallisches Syndrom	2
Schwere Behinderung (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf fremde Hilfe angewiesen)	3
Geringe Behinderung (nicht auf fremde Hilfe angewiesen)	4
Keine Behinderung (Wiederkehr aller früheren Gehirnfunktionen)	5

Um die Auswertung und die Vergleichbarkeit der Daten zu optimieren erfolgte eine Unterteilung der Patienten in zwei Outcome-Gruppen(Tabelle 4).

Der ersten Gruppe wurden alle Patienten mit schlechtem neurologischem Ergebnis, dass heißt mit einem Glasgow Outcome Score 1 oder 2, zugeordnet. Die Gruppe 2 umfasst alle Patienten, die das Bewusstsein wiedererlangten und mit gutem bis mäßigem Outcome bewertet wurden, gemäß Glasgow Outcome Score 3-5.

**Tabelle 4:** Einteilung der Patienten nach neurologischem Ergebnis

Outcome-Gruppe 1 n=45	GOS1, GOS2
Outcome-Gruppe 2 n=33	GOS3, GOS4, GOS5

### Neuronenspezifische Enolase

Die NSE ist ein Enzym des Glucosestoffwechsels und kommt in Neuronen und neuroendokrinen Zellen vor. Da es im Rahmen einer Schädigung von Nervenzellen zu einem Anstieg der Serumkonzentration des Enzyms kommt, wird die NSE als prognostischer Marker zur Einschätzung der Schwere der hypoxischen Hirnschädigung bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation genutzt. In unserer Untersuchung wurde die NSE am Tag 1-3 nach CPR bestimmt.

### Daten zur Kühltherapie

Die Daten beinhalten Angaben zum Intervall zwischen Ende der Reanimation und Beginn der Kühlung, dem Intervall zwischen Beginn der Kühlung und Erreichen der Zieltemperatur und der Dauer der Kühlzeit insgesamt. Außerdem wurden der Temperaturverlauf während der Kühltherapie durch 2-stündliche Messung der Körperkerntemperatur in der Harnblase sowie die Zeitdauer bis zur Wiedererwärmung auf 36°C erfasst.

Als mögliche Komplikationen der Therapie mit milder Hypothermie wurden Elektrolytverschiebungen, Gerinnungsstörungen, Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Blutungen mit Transfusionsbedarf und Entzündungsparameter innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der Kühltherapie dokumentiert.

Die Komplikationen mussten jedoch neu aufgetreten sein, zu Therapiebeginn bereits bestehende Abweichungen von Normalwerten gelangten nicht in das Protokoll. War eine Verstellung der Zieltemperatur aufgrund von Nebenwirkungen notwendig, so wurde dies gesondert dokumentiert.

#### **4.1.3. Durchführung der milden Hypothermie**

Die Patienten der Hypothermiegruppe wurden für 24 Stunden mit milder Hypothermie behandelt. Dies bedeutet eine Herabkühlung der Körperkerntemperatur auf im Mittel 33°C (32-34°C). Die Kühlung erfolgte entweder mit einem intravasalem Kühlsystem (CoolGard 3000) oder durch externe Kühlung mit Eispackungen, die auf dem gesamten Körper des Patienten aufgelegt wurden. Zu Beginn wurde die intravasale Kühlung durch eine Infusion 4°C kalter NaCl -Lösung (30ml/kg Körpergewicht über 30-60 min) und durch externe Kühlmaßnahmen (Eis) zur raschen Erreichung der Zieltemperatur unterstützt. Dabei sollte die Absenkung der Körperkerntemperatur auf 33°C so rasch wie möglich nach Beendigung der kardiopulmonalen Reanimation erfolgen.

Die Temperaturmessung erfolgte über einen Harnblasenkatheter mit Temperatursonde und war 2-stündlich auf der Therapiekurve zu dokumentieren.

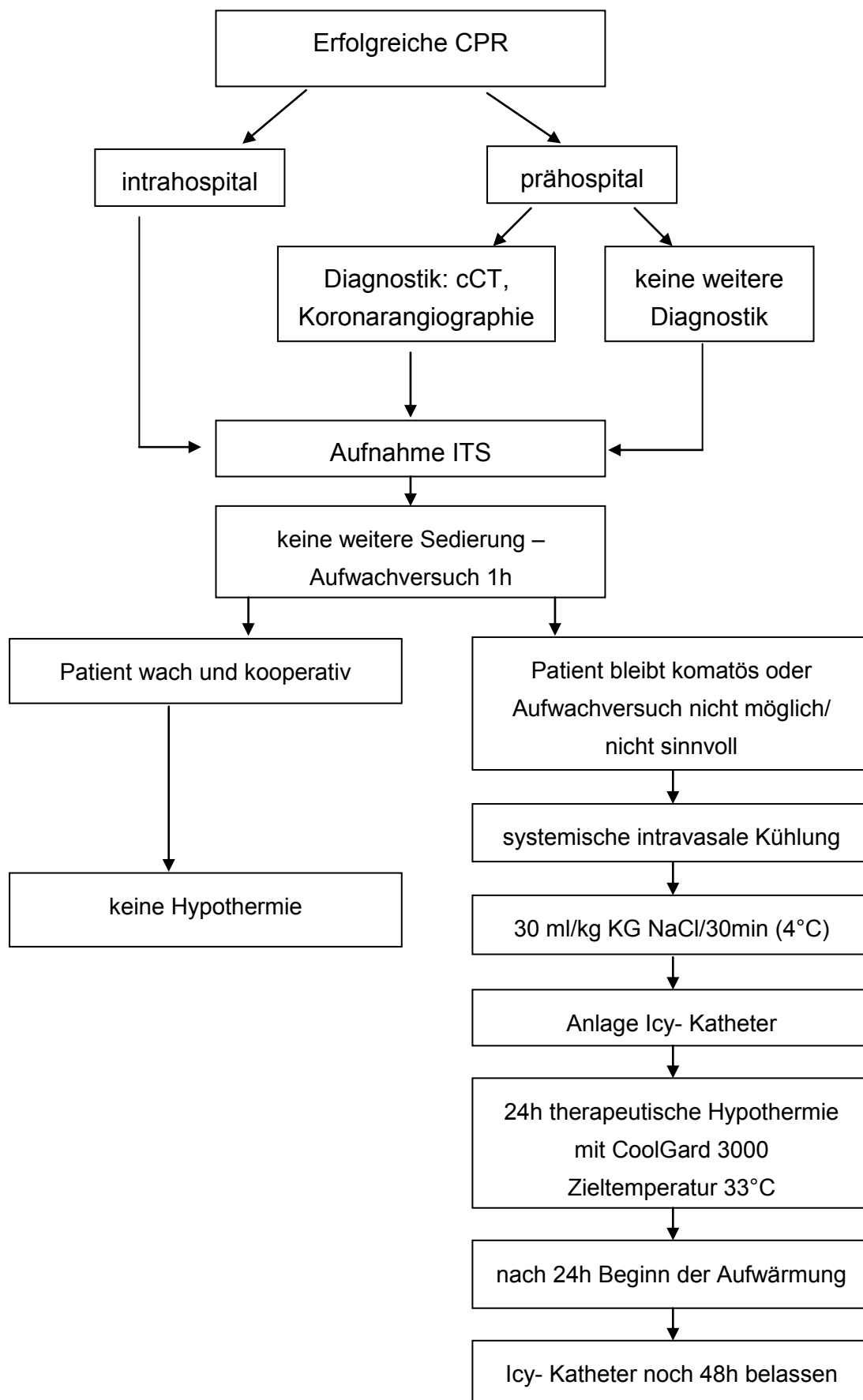
Während des gesamten Kühlvorganges erhielten die Patienten Medikamente zur Analgosedierung (Propofol und Sufentanil). Im Falle von Kältezittern erfolgte die Muskelrelaxation mit Pancuronium.

Neben der speziellen Kühltherapie erhielten die reanimierten Patienten die übliche Intensivtherapie.

Die Körperkerntemperatur sollte möglichst konstant bei 33°C gehalten werden, eine Unterschreitung einer Körpertemperatur von 32°C sollte keinesfalls auftreten, da hier mit verstärktem Auftreten von Komplikationen zu rechnen ist. In diesem Falle war die Zielwerteinstellung am CoolGard zu korrigieren bzw. die Kühlung mit Eis zu unterbrechen. Traten beim Patienten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel eine kritische Verlangsamung der Herzfrequenz auf, so war die Verstellung der Solltemperatur auf 34°C erlaubt.

Nach 24 Stunden wurde die Kühlung beendet und es begann eine aktive Aufwärmung des Patienten um 0,4°C pro Stunde durch Verstellung der Zieltemperatur am CoolGard bzw. durch Anwendung von Wärmedecken. Innerhalb von 6-8 Stunden sollte eine Körperkerntemperatur von 36-36,5°C erreicht werden. Nach der Kühlprozedur verblieb der Kühlkatheter noch 48 Stunden im Patienten, damit er als venöser Zugang oder im Falle des Auftreten fieberhafter Temperaturen zur erneuten Kühlung verwendet werden konnte (Abbildung 1).

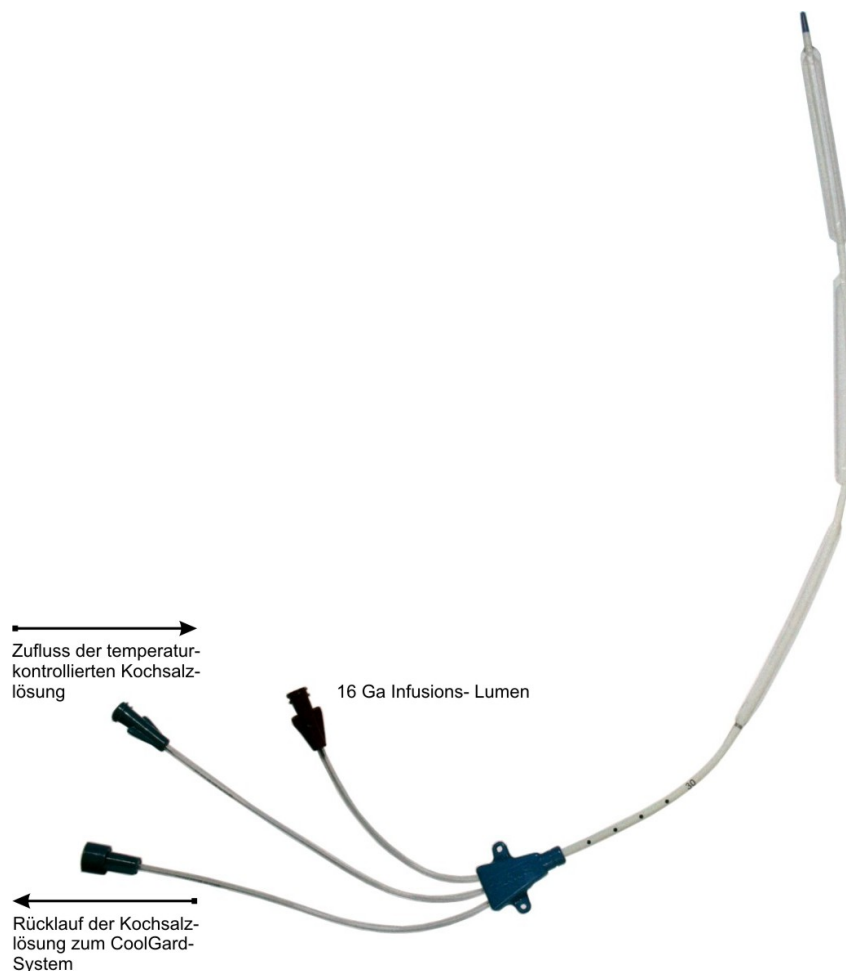




**Abbildung 1:** Therapieschema für Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation

#### 4.1.4. Kühlsystem CoolGard 3000

Es handelt sich um ein Kühlsystem, welches mittels eines endovaskulären Wärmeaustauschkatheters zur raschen und kontrollierten Kühlung des Patienten führt (Abbildung 2). Dazu wird ein spezieller 3-lumiger Kühlkatheter (Icy) in die Vena Femoralis positioniert. Auf dem Katheterschaft sind 3 Kühlmembranen angebracht. 2 Lumina dienen der sterilen, gekühlten NaCl-Lösung, die in einem geschlossenen Kreislauf vom Temperatur- Management- System zum Katheter und wieder zurück zum Gerät zirkuliert. Über die drei Kühlmembranen findet der Wärmeaustausch mit dem vorbeiströmendem Blut statt. Das dritte Lumen dient dem Führungsdraht und kann nach Anlage des Katheters als Infusionslumen genutzt werden. Der Icy-Katheter kann 5 Tage im Patienten verbleiben.



**Abbildung 2:** Icy-Kühlkatheter zur Einführung in die obere oder untere Hohlvene

Das Temperatur-Management-System (CoolGard) in Abbildung 3 überwacht und steuert die gewünschte Temperatur (31-38°C). Es besteht aus einer Temperaturkontrolleinheit, einem Temperatur-Monitor, einer Wärmeaustauscheinheit und einer Rollerpumpe. Die Daten vom Temperatur-Monitor werden mittels Software in das System eingespeist, welches dann die Temperatur der zirkulierenden NaCl-Lösung im Wärmeaustauschkatheter steuert. Über einen Blasentemperaturkatheter wird die aktuelle Patiententemperatur abgefragt.



**Abbildung 3:** Temperatur-Management-System CoolGard 3000

## **4.2. Referenzgruppe**

Die mit der Standardtherapie behandelte Vergleichsgruppe/Referenzgruppe stellt eine historische Gruppe von Patienten dar, welche im Zeitraum von 1997 bis 2003 auf der gleichen internistischen Intensivstation behandelt wurde. Dabei handelt es sich um 76 Patienten im Alter von 16 bis 79 Jahren, darunter befanden sich 25 Frauen und 51 Männer.

Die Datenerfassung der Referenzgruppe erfolgte retrospektiv. Für die Patienten der Referenzgruppe waren die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie für die Hypothermiegruppe gültig.

Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen ist grundsätzlich dadurch gewährleistet, dass seit 1997 auf der internistischen Intensivstation der Universitätsklinik Jena erfolgreich reanimierte Patienten im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes zur Ermittlung von Prognoseverfahren für das Überleben nach CPR nach einem festgelegten Protokoll erfasst werden. Nach diesem Protokoll werden nur Patienten erfasst, die 48 Stunden überleben. Bei Patienten mit erhöhter Temperatur wurden bis 2003 fiebersenkende Maßnahmen erst ab 38,5°C und darüber eingeleitet.

### Behandlung der Referenzgruppe

Diese Patientengruppe wurde mit der Standardtherapie behandelt und erhielt keine therapeutische Hypothermie.

Im Falle der Überschreitung einer Körpertemperatur von 38,5°C, zum Beispiel im Rahmen eines Infektionsgeschehens, erfolgte eine Temperatursenkung durch die Anwendung externer Kühlmethoden und fiebersenkender Medikamente. Bezüglich therapeutischer Maßnahmen zur Behandlung der Grunderkrankung sowie von Rhythmusstörungen, Blutdruckinstabilitäten, Infektionen etc. kamen in beiden Patientengruppen die gleichen Verfahren entsprechend den aktuell gültigen Richtlinien und Empfehlungen zum Einsatz.

## 4.2. Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der Daten wurde die Software „SPSS für Windows Version 14,0“ verwendet.

Es erfolgte die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte und deren Standardabweichung für alle quantitativen Merkmale und die Berechnung des Median bei ordinalskalierten Merkmalen wie Glasgow Outcome- Score.

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurde für metrische Merkmale mittels t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Da alle t-Tests normalverteilte Grundgesamtheiten voraussetzen, wurde die Verteilung zuvor mit Hilfe des Kolmogorov- Smirnov- Anpassungstest bzw. durch Darstellung der entsprechenden Boxplots geprüft. Im Falle einer schiefen Verteilung kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Die Verteilungen der ordinalen Merkmale Glasgow-Coma-Score und Glasgow-Outcome-Score wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson berechnet. Für die Therapiegruppe (Hypothermiegruppe) und die Referenzgruppe wurde jeweils die Wahrscheinlichkeit (Risiko) für das Eintreten eines schlechten neurologischen Outcomes (Tod oder Apallisches Syndrom) ermittelt. Das Verhältnis der Risiken heißt dann relatives Risiko für schlechtes Outcome bei nicht gekühlten gegenüber gekühlten Patienten.

Um den Veränderungen der Herzfrequenz, des Blutdruckes oder bestimmter Laborwerte während der Kühltherapie auf Signifikanz zu untersuchen, wurde der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Zur Schätzung der Überlebensrate nach 28 Tagen wurde die Kaplan-Meier-Schätzung, ein Verfahren, welches auch die zensierten Überlebenszeiten berücksichtigt, eingesetzt. Damit wurde der Anteil der Patienten mit einer Überlebenszeit größer oder gleich 28 Tage in der Therapie- und Referenzgruppe ermittelt. Die Zeitspanne, nach der 50% der Patienten verstorben sind, heißt mediane Überlebenszeit. Die Prüfung auf signifikante Unterschiede der Überlebenszeit in beiden Gruppen wurde mit dem Logrank-Test durchgeführt.

Sämtliche Tests erfolgten zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ . Ein  $p\text{-Wert} \leq \alpha$  ( $\leq 0,05$ ) wurde als statistisch signifikanter Unterschied betrachtet.

## 5. Ergebnisse

Zu Beginn werden alle Ergebnisse der Hypothermiegruppe einschließlich des neurologischen Ergebnisses in dieser Gruppe dargestellt. Im zweiten Teil erfolgt die Gegenüberstellung ausgewählter Ergebnisse der Hypothermiegruppe und der Referenzgruppe.

### 5.1. Hypothermiegruppe

#### 5.1.1. Neurologisches Gesamtergebnis

In Tabelle 5 ist das neurologische Ergebnis der 78 Patienten der Hypothermiegruppe nach einem Zeitraum von 28 Tagen dargestellt. 37 Patienten (47,4%) verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes (GOS 1). 8 Patienten (10,2%) erwachten nicht wieder aus dem Koma und verblieben im Apallischen Syndrom (GOS 2). Somit betrug der Anteil der Patienten mit schlechtem Outcome in der Hypothermiegruppe 57,7%. 6 Patienten (7,7%) überlebten mit schwerer neurologischer Behinderung und 9 Patienten (11,5%) mit geringer Behinderung. Bei 18 Patienten (23%) konnte im Zeitraum von 28 Tagen eine vollkommene Wiederherstellung aller Gehirnfunktionen erreicht werden (GOS 5). Somit betrug der Anteil der Patienten mit gutem bis mäßigem Outcome in der Hypothermiegruppe 42,3%.

**Tabelle 5:** Glasgow Outcome Score (GOS) nach 28 Tagen

	Hypothermiegruppe n=78
GOS 1 (Tod)	n=37 (47,4%)
GOS 2 (Apallisches Syndrom)	n=8 (10,2%)
GOS 3 (schweres neurologisches Defizit)	n=6 (7,7%)
GOS 4 (geringes neurologisches Defizit)	n=9 (11,5%)
GOS 5 (kein neurologisches Defizit)	n=18 (23%)
Schlechtes Outcome (GOS 1+2)	n=45 (57,7%)
Gutes bis mäßiges Outcome (GOS 3-5)	n=33 (42,3%)

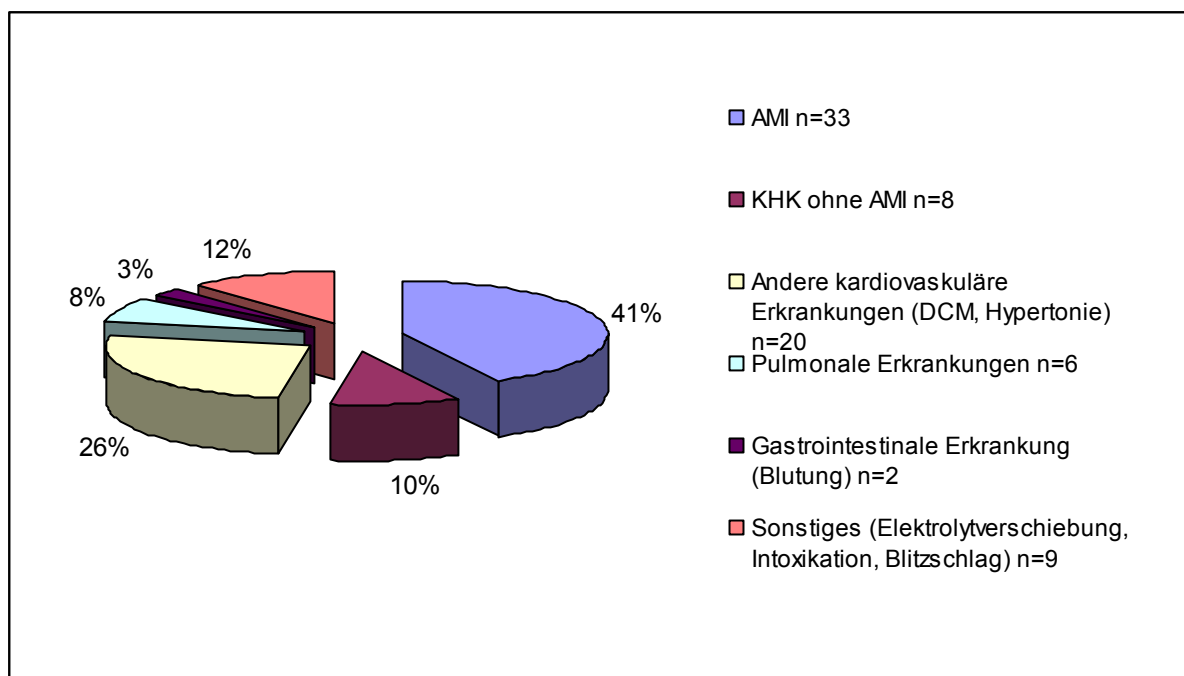
### 5.1.2. Ursachen des Herzkreislaufstillstandes

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten (77%) waren kardiovaskuläre Erkrankungen als Ursache der Reanimationspflichtigkeit zu erkennen (Abbildung 4). Dabei erlitten 41% der Patienten einen akuten Myokardinfarkt, 10% hatten eine koronare Herzkrankheit ohne Myokardinfarkt und bei 26% der Patienten waren andere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel eine Hypertonie oder eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), als Auslöser für den Kreislaufstillstand zu eruieren.

Bei 8% der reanimierten Patienten lag eine pulmonale Erkrankung zu Grunde. Hierzu zählten z.B. Asphyxie, schwere COPD oder Aspiration.

3% der Patienten erlitten einen schweren hämorrhagischen Schock als Folge einer gastrointestinalen Blutung und wurden deshalb reanimationspflichtig.

Andere Ursachen wie Elektrolytverschiebung (z.B. Hypokaliämie), Intoxikation oder Blitzschlag traten bei 12% der Patienten auf.



**Abbildung 4:** Ursachen des Kreislaufstillstandes von 78 Patienten der Hypothermiegruppe

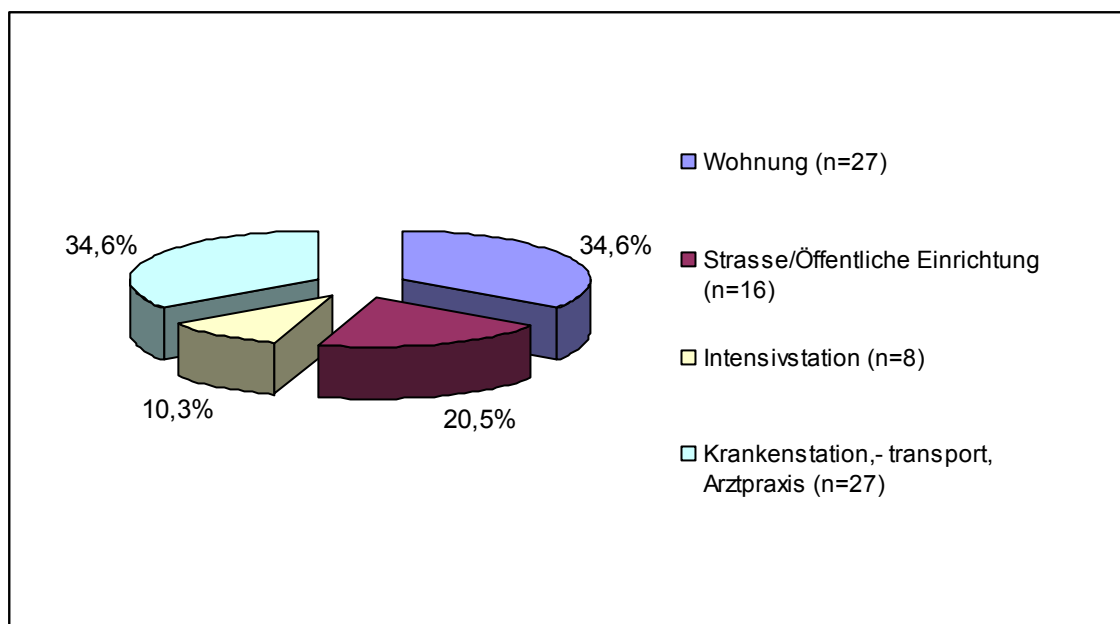
### 5.1.2. Reanimationsort

Wie Abbildung 5 zeigt, ereignete sich der Herzkreislaufstillstand in 27 Fällen (34,6%) im häuslichen Milieu des Patienten. Ebenso häufig erfolgte die Reanimation in medizinischen Einrichtungen (Krankenhaus, Arztpraxis, Transport). 20,5% der Patienten wurden in öffentlichen Einrichtungen wiederbelebt und 10,3% auf einer Intensivstation.

Insgesamt wurden 55% der Patienten außerhalb medizinischer Einrichtungen und 45% innerhalb des Krankenhauses reanimiert.

In der Outcome- Gruppe 1 (GOS 1+2; n=45) erfolgte die kardiopulmonale Reanimation in 47% der Fälle prähospital und in 53% der Fälle innerhalb einer medizinischen Abteilung.

In Outcome- Gruppe 2 (GOS 3-5; n=33) ereignete sich der Kreislaufstillstand zu einem deutlich größeren Anteil (67%) außerhalb der Klinik und nur in 33% der Fälle fand die Reanimation intrahospital statt (siehe Tabelle 7).



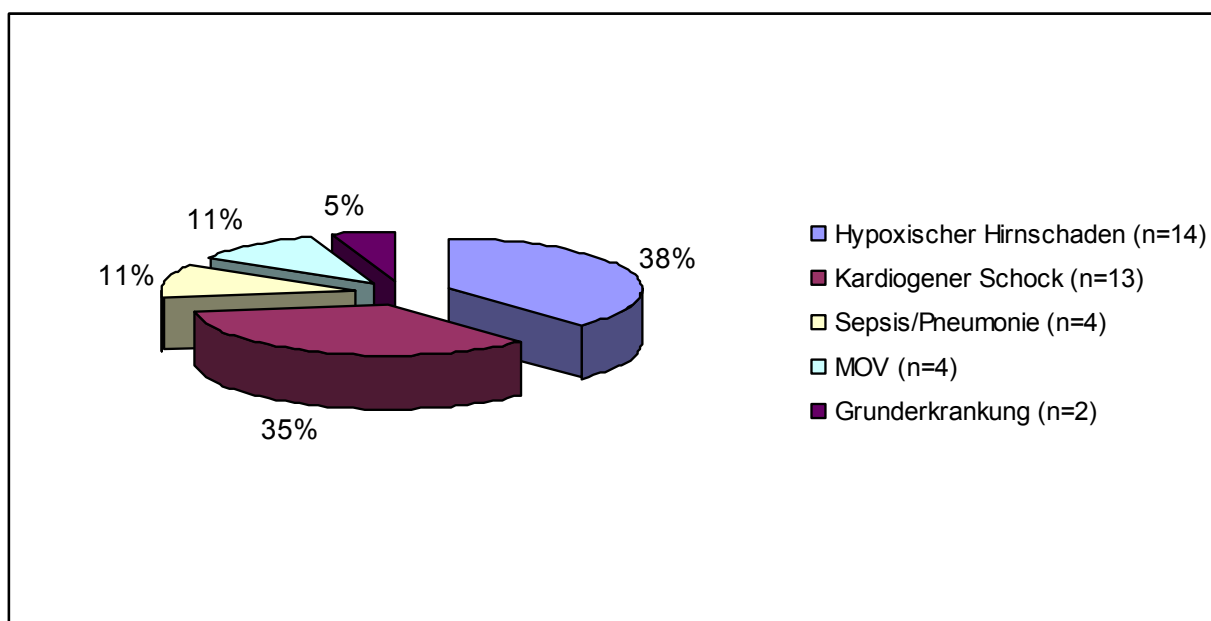
**Abbildung 5:** Reanimationsort von 78 Patienten der Hypothermiegruppe



### 5.1.3. Todesursachen in der Hypothermiegruppe

Von 78 mit Hypothermie behandelten Patienten verstarben 37 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 28 Tagen.

Die häufigste Todesursache war eine schwere hypoxische Schädigung des Gehirns (38% der Verstorbenen). Ebenfalls ein großer Teil der Patienten verstarb im kardiogenen Schock (35% der Verstorbenen). Bei jeweils 4 Patienten (11%) waren eine Sepsis/eine Pneumonie oder ein Multiorganversagen (MOV) die zum Tode führenden Ereignisse (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Todesursachen in der Hypothermiegruppe (37 von 78 Patienten verstarben)

### 5.1.4. Demographische Daten

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 78 reanimierte Patienten mit therapeutischer Hypothermie behandelt, darunter 65 Männer und 13 Frauen.

Das mittlere Alter lag bei 60,4 Jahren ( $\pm 15,6$  Jahre).

Von den 78 Patienten verstarben 37 und 8 entwickelten ein Apallisches Syndrom. 33 Patienten überlebten mit einem GOS von 3-5 (Gutes bis mäßiges neurologisches Outcome). Diese Patienten waren signifikant jünger, als jene mit schlechtem neurologischem Ergebnis und hatten eine geringere Komorbidität.

Die Anzahl männlicher Patienten war in der Gesamtgruppe und in den beiden Outcome- Gruppen deutlich höher als der Anteil der Frauen (Tabelle 6).

**Tabelle 6:** Demografische Daten der Hypothermiegruppe

	Gesamte Hypothermie- gruppe n=78	Outcome- Gruppe 1 GOS 1+2 n=45	Outcome- Gruppe 2 GOS 3-5 n=33	Signifikanzen p-Wert
Mittleres Alter in Jahren	60,4 $\pm 15,6$	65,6 $\pm 10,3$	53,3 $\pm 18,7$	<b>p= 0,001</b>
Männlich Weiblich	n=65 (83%) n=13 (17%)	n=36 (80%) n=9 (20%)	n=29 (88%) n=4 (12%)	
Anzahl der Vorerkrankungen $\leq 3$ >3	n=53 (68%) n=25 (32%)	n=28 (62%) n=17 (38%)	n=25 (76%) n=8 (24%)	

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) und Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score;  $p < 0,05$  = signifikant

### 5.1.6. Reanimationsbezogene Daten

Als Hypoxiezeit wurde die Zeit zwischen Beginn des Kreislaufstillstandes bis zum Beginn der Reanimation durch den Rettungsdienst bzw. das Reanimationsteam verstanden. Diese betrug in der Gesamtgruppe (n=78) im Mittel 5,9 Minuten. Die Zeit bis zur erfolgreichen Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufes (ROSC) lag im Mittel bei 22,1 Minuten (CPR-Dauer). Von insgesamt 78 Reanimierten wurden 43 Patienten (55,1%) außerhalb des Krankenhauses und 35 (44,9%) innerhalb einer medizinischen Versorgungseinrichtung reanimiert.

Zwischen beiden Outcome-Gruppen (Gruppe 1= GOS 1+2; Gruppe 2= GOS 3-5) fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Dauer der Hypoxie: 6,6 Minuten in Gruppe 1 versus 5,1 Minuten in Gruppe 2. Auch die Dauer der Reanimation unterschied sich nicht deutlich: 24,6 Minuten in Gruppe 1 versus 19,2 Minuten in Gruppe 2.

Kammerflimmern war in der Outcome-Gruppe 2 (Gutes bis mäßiges Outcome) signifikant häufiger die Ursache des Kreislaufstillstandes als in der Outcome- Gruppe 1: 75,8% versus 37,8%.

Insgesamt war Kammerflimmern mit 53,8% häufiger die primär registrierte Rhythmusstörung gegenüber Asystolie mit 44,8% (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Reanimationsdaten der Hypothermiegruppe und Vergleich der Outcome-Gruppen

	Gesamte Hypothermie- gruppe n=78	Outcome- Gruppe 1 GOS 1+2 n=45	Outcome- Gruppe 2 GOS 3-5 n=33	Signifikanzen p-Wert
Hypoxiezeit in Minuten	5,9 ± 4,4	6,6 ± 4,9	5,1 ± 3,7	p= 0,135
CPR-Dauer in Minuten	22,1 ± 14,4	24,6 ± 16,1	19,2 ± 12,7	p= 0,142
Reanimationsort: prähospital intrahospital	n=43 (55,1%) n=35 (44,9%)	n=21 (46,7%) n=24 (53,3%)	n=22 (66,7%) n=11 (33,3%)	
Primäre Rhythmusstörung: Kammerflimmern Asystolie unbekannt	n=42 (53,8%) n=35 (44,8%) n=1 (1,3%)	n=17 (37,8%) n=28 (62,2%) n=0	n=25 (75,8%) n=7 (21,2%) n=1 (3%)	<b>p= 0,001</b> <b>p= 0,001</b>

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) und Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score, CPR: kardiopulmonale Reanimation; p<0,05 = signifikant

### 5.1.7. Klinische Verlaufsdaten

Wie in Tabelle 8 dargestellt, lag das Sterberisiko berechnet nach dem SAPS II-Score in der gesamten Hypothermiegruppe bei 61,3%.

In der Patientengruppe mit gutem neurologischem Ergebnis (Outcome-Gruppe 2; GOS 3-5) hatten die Patienten mit 53,1% einen signifikant niedrigeren SAPS II-Punktwert als die Patienten der Gruppe mit schlechtem neurologischen Ergebnis (Outcome-Gruppe 1; GOS 1+2) mit 67,4%.

Die Lactat- sowie die Glucosekonzentration im Serum bei der ersten Blutentnahme nach erfolgreicher Reanimation waren in der Gruppe mit günstiger neurologischer Prognose (Outcome-Gruppe 2; GOS 3-5) signifikant niedriger als in der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome (Outcome-Gruppe 1; GOS 1+2).

Im Durchschnitt lag die Verweildauer der mit Hypothermie behandelten Patienten auf der Intensivstation bei 10,7 Tagen.

Die mittlere Komadauer (Zeit von der Reanimation bis zum Wiedererwachen) betrug in der gesamten Behandlungsgruppe 5,1 Tage.

In Outcome- Gruppe 1 (Tod oder Apallisches Syndrom) gab es Patienten, welche das Bewusstsein innerhalb weniger Tage nach der Reanimation wiedererlangten, die aber später im Beobachtungszeitraum an Komplikationen ihrer Grunderkrankung verstarben. Für diese Patienten und die Patienten, welche im Apallischen Syndrom verblieben errechnete sich eine Komadauer von im Mittel 15,4 Tagen. Die anderen Patienten verstarben ohne das Bewusstsein wiederzuerlangen. In Gruppe 2 dauerte das Koma im Durchschnitt nur 3,5 Tage und unterschied sich mit einer Signifikanz von  $p=0,004$  von der Komadauer in Gruppe 1.

Auch die Dauer der maschinellen Beatmung unterschied sich in den beiden Outcome- Gruppen signifikant ( $p=0,019$ ).

Die Patienten in Gruppe 1 wurden 7,5 Tage beatmet, bei den Patienten der Gruppe 2 betrug die Dauer der Beatmung nur 5,4 Tage.

Die Dauer einer notwendigen Sedierung lag in der Gesamtgruppe bei 3,8 Tagen und unterschied sich innerhalb der Outcome-Gruppen nicht wesentlich.

**Tabelle 8:** Klinische Verlaufsdaten der Hypothermiegruppe mit Gegenüberstellung der Outcome-Gruppen 1 und 2

	Gesamte Hypothermie- gruppe n=78	Outcome- Gruppe 1 GOS 1+2 n=45	Outcome- Gruppe 2 GOS 3-5 n=33	Signifikanzen p-Wert
Sterberisiko nach SAPS II in Prozent	61,3 ± 17,3	67,4 ± 16,1	53,1 ± 15,7	<b>p &lt; 0,001</b>
Laktatkonzentration im Serum in mmol/l	5,5 ± 4,7	6,8 ± 5,2	3,8 ± 3,5	<b>p= 0,003</b>
Glucosekonzentration im Serum in mmol/l	12,9 ± 6,0	14,1 ± 6,5	11,3 ± 4,8	<b>p=0,036</b>
ITS-Verweildauer in Tagen	10,7 ± 8,0	10,0 ± 8,6	11,6 ± 7,2	p=0,157
Komadauer in Tagen	8,36 ± 9,5	15,4 ± 12,4	4,5 ± 3,9	<b>p=0,004</b>
Beatmungsdauer in Tagen	6,6 ± 4,8	7,5 ± 4,9	5,4 ± 4,5	<b>p=0,019</b>
Sedierungsdauer in Tagen	3,8 ± 3,5	3,7 ± 3,6	4,0 ± 3,6	p=0,663

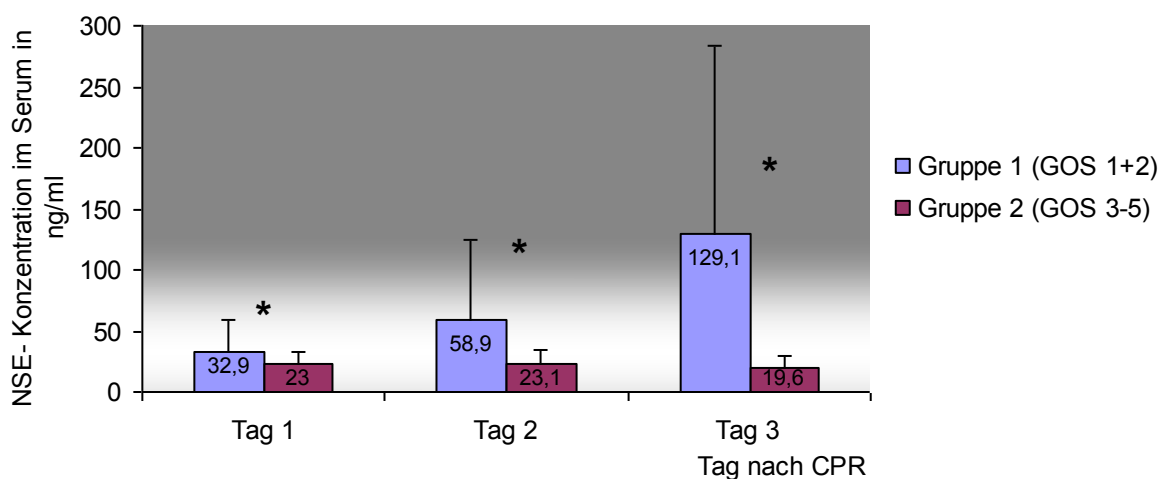
Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score, ITS: Intensivtherapiestation; p<0,05 = signifikant.

#### 5.1.7.1. Neuronenspezifische Enolase

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) kommt in hoher Konzentration in Neuronen und Gliazellen vor und wird als prognostischer Parameter zur Einschätzung der Schwere der hypoxischen Hirnschädigung bei komaösen Patienten verwendet.

Die NSE-Serumkonzentration wurde an Tag 1-3 nach der Reanimation bestimmt (Abbildung 7).

In der Patientengruppe mit schlechtem Outcome (Tod oder Apallisches Syndrom) waren die NSE-Werte an allen drei Tagen signifikant höher (Tag 1:  $p=0,027$ , Tag 2:  $p=0,001$ , Tag 3:  $p<0,001$ ) als in der Patientengruppe mit gutem bis mäßigem Outcome (GOS 3-5).



**Abbildung 7:** Mittlere NSE-Serumkonzentration Tag 1-3 nach CPR

\* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

#### 5.1.8. Therapiebezogene Daten

##### 5.1.8.1. Daten zur Kühlung

In Tabelle 9 sind Daten zum Verlauf der gesamten Kühltherapie aufgezeigt.

Das Intervall zwischen Ende der Reanimation und Beginn der Kühlung betrug in der

Hypothermiegruppe im Mittel 223,8 Minuten oder 3,7 Stunden.

Vom Beginn der Kühlung bis zum Erreichen der Zieltemperatur von 33°C vergingen 329,3 Minuten (5,5 Stunden). Mithin dauerte es vom Ende der CPR bis zum Erreichen der Zieltemperatur durchschnittlich 9,2 Stunden.

Die Dauer der Kühltherapie betrug im Mittel 24,0 Stunden. Dabei blieb die Körpertemperatur im Durchschnitt für 13,2 Stunden bei 33°C.

Bis eine Körpertemperatur von 36°C wieder erreicht war (Aufwärmphase) vergingen im Mittel 8,1 Stunden.

Der Verlauf der Kühltherapie und die entsprechenden Zeitintervalle unterschieden sich in den beiden Outcome-Gruppen 1 und 2 nicht signifikant voneinander.

**Tabelle 9:** Verlauf der Kühltherapie in den Outcome-Gruppen der Hypothermiegruppe

	Gesamte Hypothermiegruppe n=78	Outcome-Gruppe 1 GOS 1+2 n=45	Outcome-Gruppe 2 GOS 3-5 n=33	Signifikanzen p-Wert
Intervall Ende CPR → Beginn Kühlung in Minuten	223,8 ± 172,3	212,2 ± 127,7	239,8 ± 173,1	p=0,486
Intervall Beginn Kühlung → Zieltemperatur in Minuten	329,3 ± 280,1	340,1 ± 303,0	313,6 ± 250,5	p=0,901
Dauer der Kühlung in Stunden	24,0 ± 3,9	23,3 ± 4,7	24,8 ± 2,1	p=0,058
Dauer bei 33°C in Stunden	13,2 ± 7,7	12,7 ± 7,6	13,8 ± 8,0	p=0,513
Dauer der Aufwärmphase bis 36°C in Stunden	8,1 ± 4,2	8,2 ± 5,0	7,96 ± 3,0	p=0,530

Daten sind als Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score, CPR: kardiopulmonale Reanimation; p<0,05 = signifikant.



Beim Vergleich der verwendeten Kühlmethoden externe Kühlung mit Eis und intravasale Kühlung mit dem System CoolGard 3000 zeigten sich signifikante Unterschiede (Tabelle 10).

Das Intervall zwischen Ende der Reanimation und Beginn der Kühltherapie betrug bei intravasaler Kühlung 256 Minuten und war somit signifikant länger als bei rein externer Kühlung (179 Minuten).

Bei der intravasalen Kühlung wurde die angestrebte Zieltemperatur von 33°C deutlich schneller erreicht als bei Kühlung mit Eis. Es errechnete sich eine Signifikanz von  $p < 0,001$ . Dabei wurde die Zieltemperatur mit der Kühlmethode Eis 252 Minuten später erreicht als mit der Kühlmethode CoolGard.

Weiterhin konnte mit dem Kühlkatheter die Temperatur über einen längeren Zeitraum im gewünschten Zielbereich von 33°C gehalten werden (15,9 Stunden versus 9,5 Stunden). Es ergab sich ein p-Wert von  $< 0,001$ .

Die Dauer der Kühlung und die Dauer der Aufwärmphase waren bei beiden Methoden ähnlich lang.

Hinsichtlich des neurologischen Ergebnisses fanden sich zwischen den Kühlmethoden keine signifikanten Unterschiede, obgleich der Anteil an Patienten mit gutem bis mäßigem Outcome in der Gruppe mit intravasaler Kühlung mit 46,7% größer war als in der Gruppe mit externer Kühlung mit 36,4%.

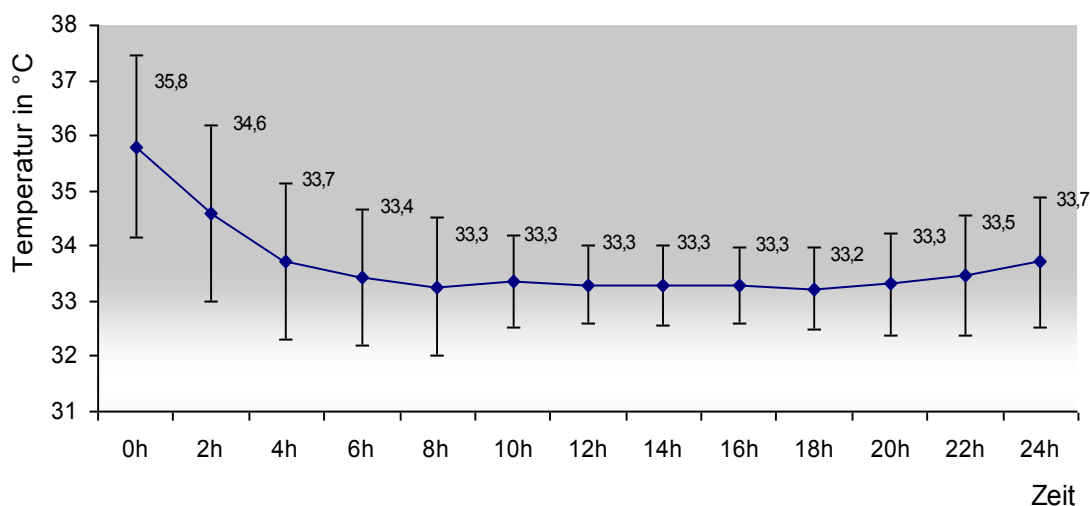
**Tabelle 10:** Verlauf der Kühltherapie bei externer und intravasaler Kühlung

	Gesamte Hypothermie- gruppe n=78	Externe Kühlung (Eis) n=33	Intravasale Kühlung (CoolGard) n=45	Signifikanzen p-Wert
Intervall Ende CPR → Beginn Kühlung in Minuten	223,8 ± 172,37	179 ± 166,59	256,8 ± 170,82	<b>p=0,027</b>
Intervall Beginn Kühlung → Zieltemperatur in Minuten	329,3 ± 280,10	477,4 ± 327,10	225 ± 182,83	<b>p&lt; 0,001</b>
Dauer der Kühlung in Stunden	24,0 ± 3,91	23,3 ± 4,73	24,5 ± 3,15	p=0,116
Dauer bei 33°C in Stunden	13,2 ± 7,73	9,5 ± 5,27	15,9 ± 8,15	<b>p&lt;0,001</b>
Dauer der Aufwärmphase bis 36°C in Stunden	8,1 ± 4,27	7,2 ± 3,90	8,7 ± 4,46	p=0,141
Schlechtes Outcome (GOS 1+2)	n= 45 (57,7%)	n= 21 (63,6%)	n= 24 (53,3%)	p=0,363
Gutes bis Mäßiges Outcome (GOS 3-5)	n= 33 (42,3%)	n= 12 (36,4%)	n= 21 (46,7%)	p=0,363

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) und Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score, CPR: kardiopulmonale Reanimation; p<0,05 = signifikant.

### 5.1.8.2. Temperaturverlauf

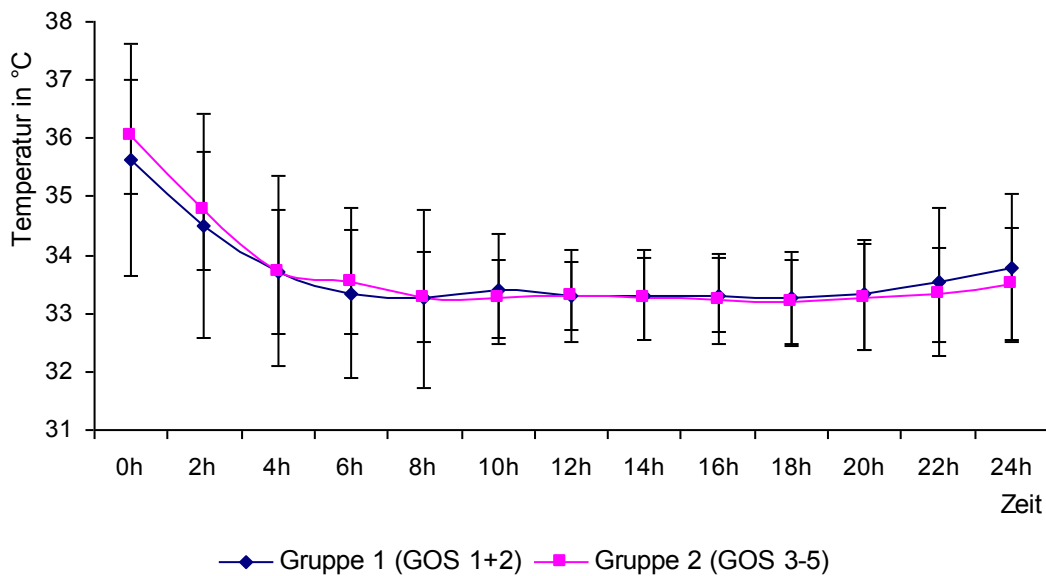
In Abbildung 8 ist der Temperaturverlauf der gesamten Behandlungsgruppe innerhalb der Kühlphase von 24 Stunden dargestellt. Die Abbildung zeigt die mittleren Körperkerntemperaturen, welche 2-stündlich in der Harnblase gemessen wurden. Die Ausgangstemperatur der 78 Patienten betrug zu Beginn der Kühltherapie im Mittel 35,8°C. Nach 4 Stunden war eine Senkung der Körperkerntemperatur um 0,5°C pro Stunde auf 33,7°C erfolgt.



**Abbildung 8:** Temperaturverlauf der Hypothermiegruppe während 24h therapeutischer Hypothermie.

Daten sind als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben.

In Abbildung 9 ist der Temperaturverlauf der beiden Outcome-Gruppen (Gruppe 1: GOS 1+2; Gruppe 2: GOS 3-5) dargestellt. Da beide Kurven nahezu identisch verlaufen, sind keine Unterschiede im Verlauf der Kühlung zu verzeichnen.

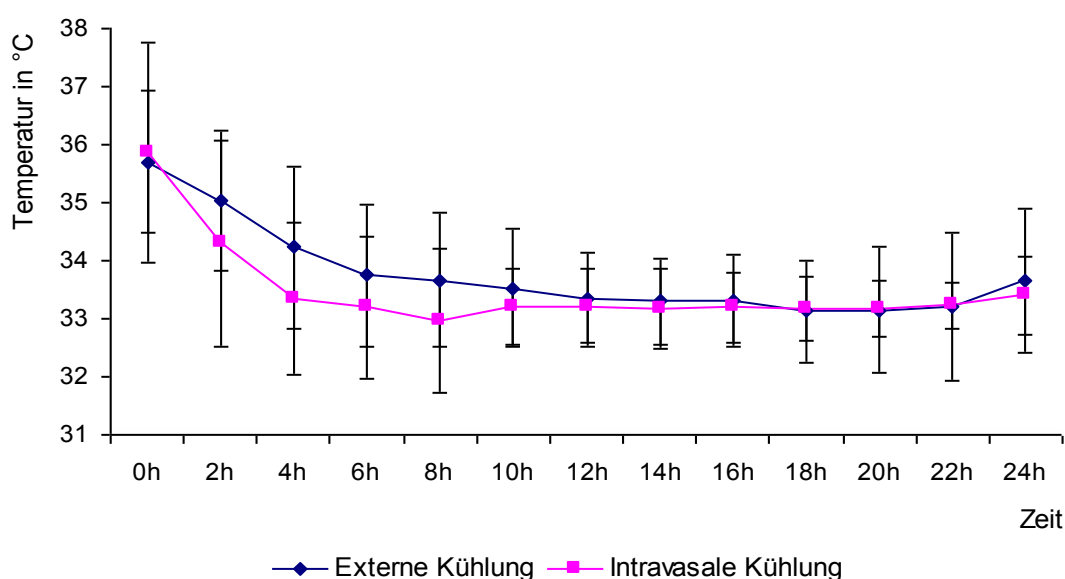


**Abbildung 9:** Temperaturverlauf der beiden Outcome-Gruppen während 24h therapeutischer Hypothermie  
Daten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben

Die Temperaturkurve der extern gekühlten Patienten verläuft im ersten Teil der Kühlphase sichtbar oberhalb der Kurve der intravasal gekühlten Patienten. Erst nach 12 Stunden setzt sich der Temperaturverlauf in beiden Gruppen annähernd gleich fort. Dies zeigt, dass bei der Kühlung mit Eis bis zum Erreichen der Zieltemperatur eine längere Zeit gebraucht wurde (siehe Abbildung 10).

Bei annähernd vergleichbaren Ausgangstemperaturen gelang eine Senkung der Körperkerntemperatur um  $0,63^{\circ}\text{C}/\text{h}$  mit intravasaler Kühlung und um  $0,38^{\circ}\text{C}/\text{h}$  mit externer Kühlung gemessen nach 4 Stunden Hypothermie.

Innerhalb der Gruppe mit externer Kühlung gab es breitere Schwankungen der Temperatur im Verlauf der Kühlung. Bei 8 Patienten (24%) sank die Temperatur zeitweise in den unerwünschten Bereich unter  $32^{\circ}\text{C}$ , in der Gruppe mit intravasalem Kühlsystem geschah dies nur bei 2 Patienten (4%).

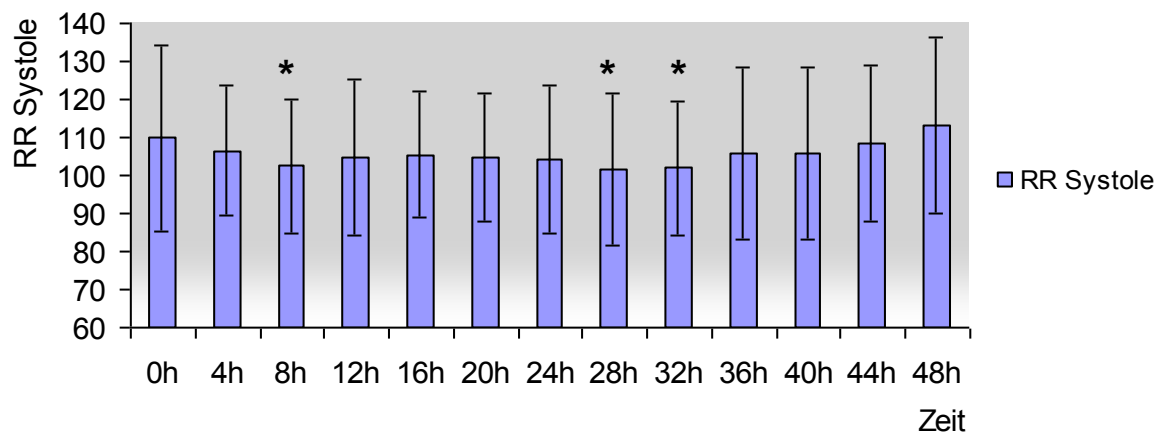


**Abbildung 10:** Temperaturverlauf der Patienten mit externer sowie intravasaler Kühlung während 24h therapeutischer Hypothermie  
Daten sind als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben

### 5.1.8.3. Systolischer Blutdruck

Der systolische Blutdruck der Patienten wurde zu Beginn der Kühlung und dann 4-stündlich für 48 Stunden gemessen.

Während der initialen Kühlphase kam es zu einem moderaten Blutdruckabfall, der zum Ende der Kühlphase hin wieder ausgeglichen war. Ein signifikanter Blutdruckabfall zeigte sich während der ersten 8 Stunden der Erwärmungsphase der Patienten, nachfolgend stieg der Wert dann wieder an (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Systolischer Blutdruck von 78 Patienten der Hypothermiegruppe  
Daten sind als Mittelwerte ( $\pm$  Standardabweichung) angegeben

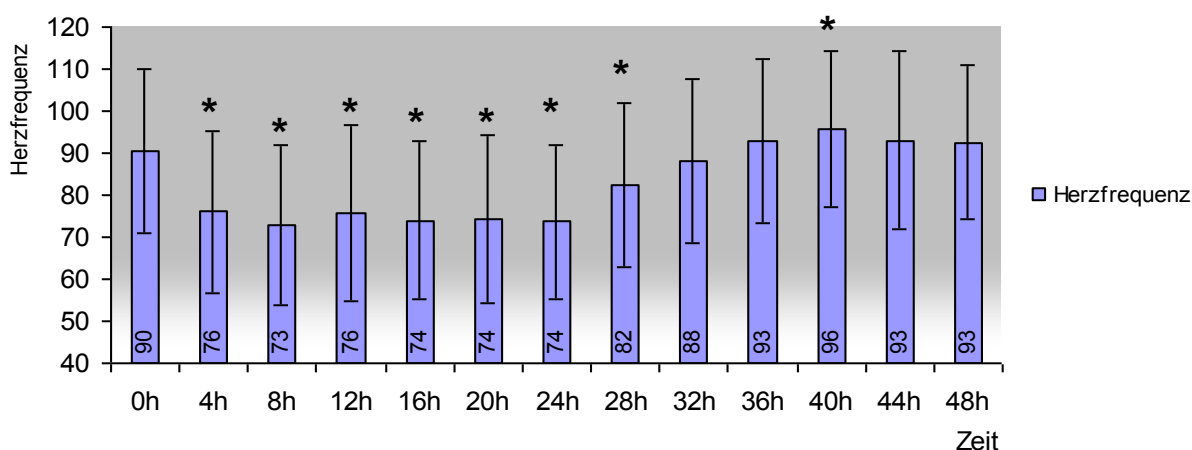
\* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

#### 5.1.8.4. Herzfrequenz

Während der Therapie mit milder Hypothermie konnte eine signifikante Veränderung der Herzfrequenz registriert werden (Abbildung 12). Der durchschnittliche Ausgangswert von 90 Schlägen pro Minute sank mit Beginn der Kühlung kontinuierlich ab. Der Minimalwert lag bei einer mittleren Frequenz von 73/Minute nach 8 Stunden Kühlung. Die Herzfrequenz blieb im Verlauf weiterhin niedrig bei Werten zwischen 74 und 76/Minute bis zum Ende der Kühlphase (24 Stunden).

Während der Kühlung war bei 35 Patienten eine Herzfrequenz unter 60/Minute aufgetreten, davon sank bei 13 Patienten die Frequenz unter 50/Minute und bei 3 Patienten sogar unter 40/Minute. Die Zieltemperatur wurde bei 7 Patienten aufgrund der niedrigen Herzfrequenz nach oben korrigiert.

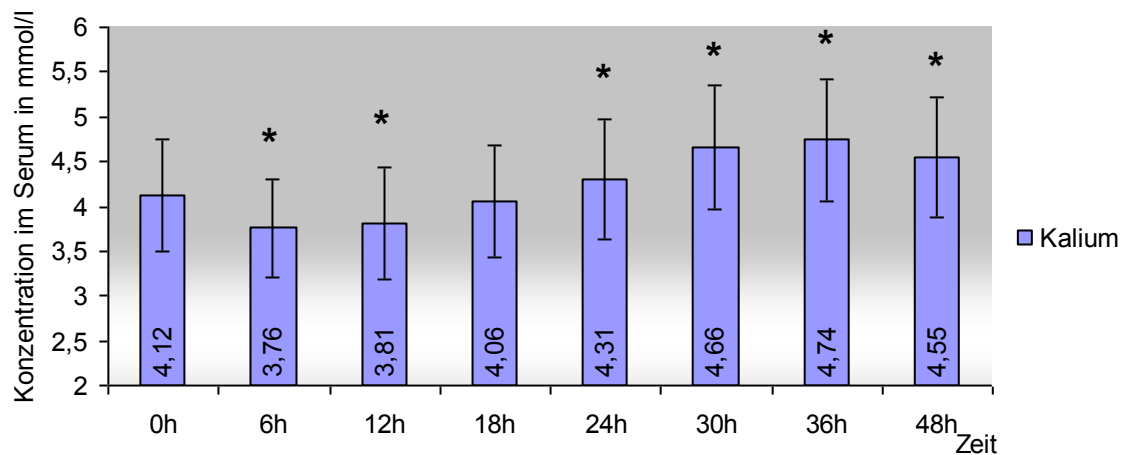
Mit Beginn der Aufwärmphase war ein Anstieg der Herzfrequenz zu erkennen, dabei war die Ausgangsfrequenz bereits 8 Stunden nach Beendigung der Kühltherapie wieder erreicht. Diese 8 Stunden entsprechen der Dauer bis zum Erreichen der normalen Körpertemperatur von 36 °C (siehe Tabelle 9).



**Abbildung 12:** Verlauf der Herzfrequenz von 78 Patienten der Hypothermiegruppe  
 Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben  
 \* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

#### 5.1.8.5. Kalium

Die Kaliumkonzentration im Serum wurde nach Beginn der Kühltherapie alle 6 Stunden gemessen (Abbildung 13). Der Ausgangswert betrug im Mittel 4,12 mmol/l und verringerte sich unter der Therapie mit milder Hypothermie signifikant bis auf 3,76 mmol/l nach 6 Stunden ( $p=0,02$ ) und bis auf 3,81 mmol/l nach 12 Stunden ( $p=0,013$ ). Anschließend stieg die Kaliumkonzentration durch Korrektur bis zum Ende der Kühlphase wieder an und nahm während der Aufwärmphase weiter zu bis auf 4,74 mmol/l.

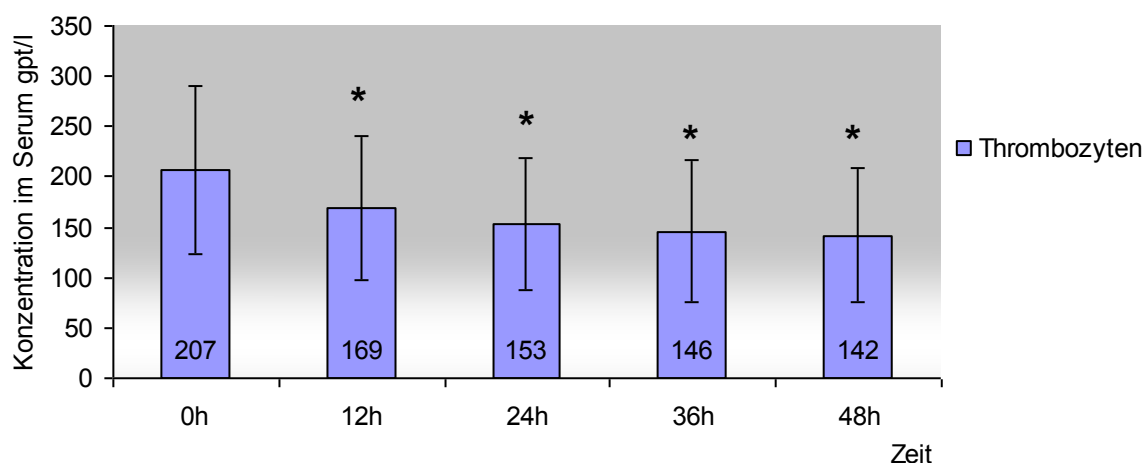


**Abbildung 13:** Mittlere Kaliumkonzentration im Serum von 78 Patienten der Hypothermiegruppe  
Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben  
\* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert



#### 5.1.8.6. Thrombozyten

Bei der 12-stündlichen Messung der Thrombozytenkonzentration im Serum war ein stetiger Abfall des Wertes zu verzeichnen (Abbildung 14). Sowohl in der Phase der Kühlung (bis 24 Stunden) als auch in der Phase der Erwärmung sanken die Werte kontinuierlich ab, sodass bei einem Ausgangswert von 207 gpt/l nach 48 Stunden nur noch ein Wert von 142 gpt/l gemessen wurde. Für alle Messungen ergab sich ein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert.

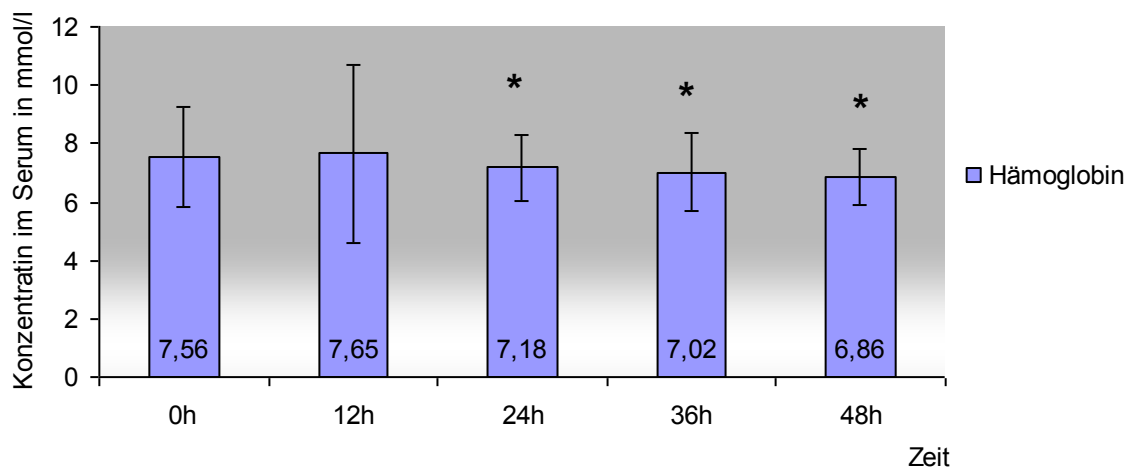


**Abbildung 14:** Thrombozytenkonzentration von 78 Patienten der Hypothermiegruppe  
Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben

\* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

#### 5.1.8.7. Hämoglobin

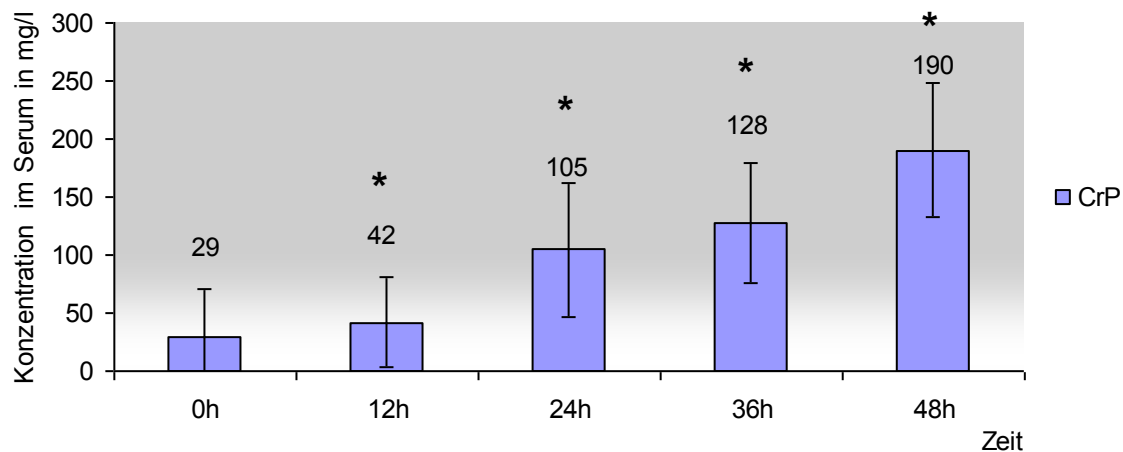
Der Ausgangs-Hämoglobinwert lag bei allen gekühlten Patienten im Mittel bei 7,56 mmol/l. Nach initial leichtem Anstieg war die Hämoglobinkonzentration nach 24 Stunden Kühltherapie im Vergleich zum Ausgangswert auf 7,18 mmol/l signifikant abgesunken, und fiel auch während der Aufwärmphase signifikant weiter ab (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Mittlere Hämoglobin-Konzentration der Hypothermiegruppe  
Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben  
\* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

#### 5.1.8.9. C-reaktives Protein

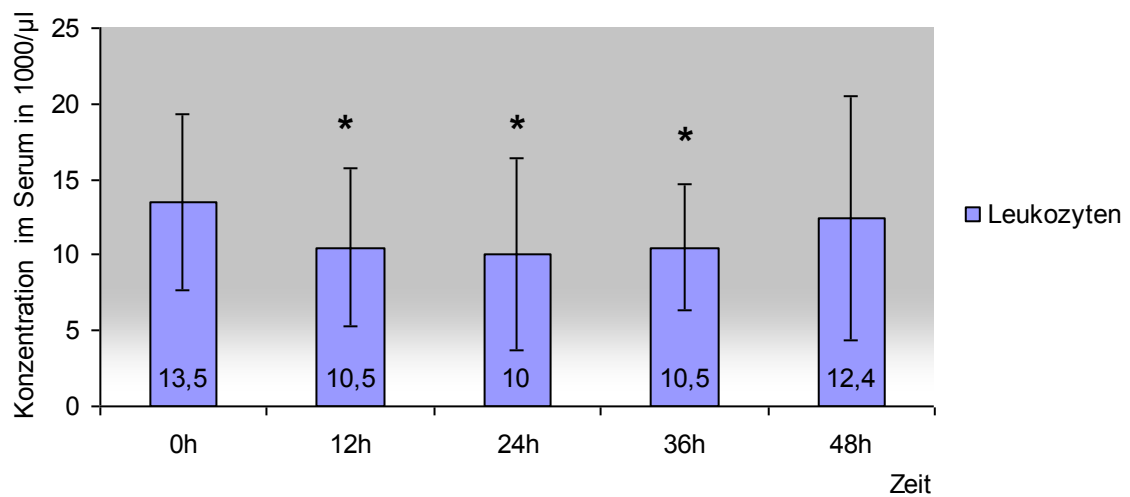
Beim Entzündungsparameter CrP war eine kontinuierliche, signifikante Zunahme der Serumkonzentration zu verzeichnen (Abbildung 16). Zu Beginn der Therapie mit Hypothermie betrug der Ausgangswert im Mittel 29 mg/l und stieg fortlaufend innerhalb eines Zeitraumes von 48 Stunden auf einen Wert von 190 mg/l an.



**Abbildung 16:** Mittlere Konzentration des CrP in der Hypothermiegruppe  
Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben  
\* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

#### 5.1.8.10. Leukozyten

Die Ausgangskonzentration der weißen Blutkörperchen im Serum lag durchschnittlich bei 13.500/ $\mu$ l. Im Verlauf der Kühltherapie verringerte sich die Konzentration signifikant bis auf 10.000/ $\mu$ l. Im Beobachtungszeitraum im Anschluss an die Kühlphase stiegen die Serumkonzentrationen der Leukozyten langsam wieder an bis auf 12.400/ $\mu$ l nach 48 Stunden (Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Mittlere Konzentration der Leukozyten in der Hypothermiegruppe  
Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben

\* = signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

### 5.1.9. Komplikationen

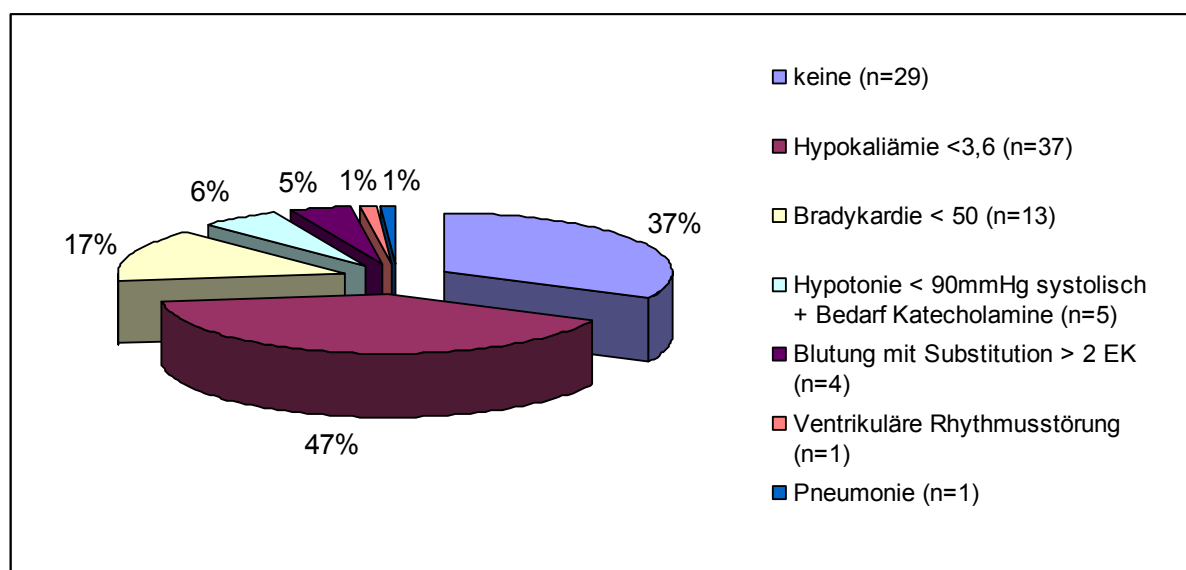
In Abbildung 18 sind die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen während der Behandlung mit therapeutischer Hypothermie dargestellt. Von insgesamt 78 behandelten Patienten traten bei 29 Patienten (37%) keine Nebenwirkungen auf.

Die häufigste Komplikation war eine Hypokaliämie mit Werten unter dem Grenzwert von 3,6 mmol/l und trat bei 37 Patienten (47%) auf. In diesen Fällen wurde eine Substitution mit Kaliumchlorid notwendig.

Bei insgesamt 13 Patienten trat eine Bradykardie (z.B. Sinusbradykardie, SA- oder AV-Block) mit Herzfrequenzen unter 50 Schlägen pro Minute auf. Bei 7 Patienten wurde als Konsequenz die Zieltemperatur auf einen höheren Zielwert (34°C) verstellt. Eine Hypotonie mit einem systolischen Wert < 90mmHg und gleichzeitigem Bedarf der Substitution von Katecholaminen war bei 5 Patienten neu aufgetreten. Das heißt, die Hypotonie durfte bei Kühlbeginn nicht bestehen, ansonsten galt dies nicht als Komplikation der Hypothermie.

Bei 4 Patienten kam es zu relevanten Blutungen, wobei die Transfusion von mehr als 2 Konserven Erythrozytenkonzentrat notwendig war (gastrointestinale Blutung, Blutung aus Trachea, Mund oder Nase).

Lediglich bei je einem Patienten trat eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie bzw. eine Pneumonie als Nebenwirkung auf.



**Abbildung 18:** Komplikationen bei 78 Patienten unter therapeutischer Hypothermie

Wie Tabelle 11 zeigt, unterschied sich die Häufigkeit von Bradykardien bis < 40/Minute bei den verschiedenen Kühlmethoden externe Kühlung und intravasale Kühlung nicht signifikant. Auch die Häufigkeit von Komplikationen insgesamt unterschied sich zwischen beiden Kühlmethoden nicht. Allerdings war die Temperatursteuerung bei der Kühlung mit Eis weniger gut möglich, was sich in einer signifikant häufigeren Unterschreitung der Temperaturgrenze von 32°C zeigte.

**Tabelle 11:** Auswahl von Komplikationen bei Vergleich der Kühlmethoden

	Externe Kühlung (Eis) n=33	Intravasale Kühlung (CoolGard) n=45	Signifikanzen p- Wert
Bradykardie < 60/min	n=14 (42,4%)	n=21 (46,7%)	p=0,71
Bradykardie < 50/min	n=7 (21,2%)	n=6 (13,3%)	p=0,356
Bradykardie < 40/min	n=2 (6,1%)	n=1 (2,2%)	p=0,384
Temperatur < 32°C	n=8 (24,2%)	n=2 (4,4%)	<b>p=0,01</b>
Komplikationen (gesamt)	n=18 (54,6%)	n=31 (68,9%)	p=0,195

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) angegeben; p<0,05 = signifikant

(Erfasst wurden alle Bradykardien < 60/min wie z.B. Sinusbradykardie, SA- oder AV-Blockierungen)

## 5.2. Vergleich der Ergebnisse der Hypothermiegruppe mit der historischen Referenzgruppe

### 5.2.1. Demographische Daten der Patientengruppen

Tabelle 12 zeigt eine Auswahl demographischer Daten der Therapiegruppe (Hypothermiegruppe) im Vergleich zur Referenzgruppe.

Das mittlere Alter der Patienten in der Hypothermiegruppe betrug 60,4 Jahre. Das mittlere Alter in der Vergleichsgruppe war mit 62,2 Jahren etwas höher, der Unterschied erwies sich aber nicht als statistisch signifikant.

In beiden Gruppen war das männliche Geschlecht stärker vertreten, wobei der Anteil an Frauen in der Referenzgruppe mit 33% größer war als in der Hypothermiegruppe (17%).

Ein signifikanter Unterschied stellte sich beim Vergleich des Sterberisikos berechnet nach SAPS II heraus. Dieses betrug in der Referenzgruppe 67,3% und in der Hypothermiegruppe 61,3 %.

Die Komorbidität unterschied sich innerhalb der Gruppen nicht maßgeblich voneinander. In beiden Gruppen war etwa ein Drittel der Patienten mit mehr als drei Erkrankungen vorbelastet.

**Tabelle 12:** Demografische Daten der Hypothermie- und Referenzgruppe

	Hypothermie- gruppe n=78	Referenzgruppe n=76	Signifikanzen p- Wert
Mittleres Alter in Jahren	60,4 ± 15,6	62,2 ± 12,5	p=0,446
Männlich Weiblich	n=65 (83%) n=13 (17%)	n=51 (67%) n=25 (33%)	
Sterberisiko nach SAPS II in Prozent	61,3 ± 17,3	67,3 ± 26,0	<b>p=0,014</b>
Vorerkrankungen ≤ 3 >3	n=53 (68%) n=25 (32%)	n=53 (70%) n=23 (30%)	

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) und Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. SAPS: Simplified Acute Physiology Score; p<0,05 = signifikant

### 5.2.2. Reanimationsbezogene Daten

Die abschätzbare Hypoxiezeit war in der Referenzgruppe mit 7,4 Minuten signifikant länger als in der Hypothermiegruppe mit 5,9 Minuten (Tabelle 13).

Für die Reanimationsdauer, den Ort der Reanimation und die Häufigkeit von Kammerflimmern oder Asystolie als primäre EKG-Diagnose fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen.

Der Kreislaufstillstand war bei 77% der Patienten in der Hypothermiegruppe und bei 68% der Referenzgruppe kardialer Genese, wobei die häufigste kardiale Ursache ein Myokardinfarkt war, danach folgten kardiovaskuläre Erkrankungen wie Koronare Herzkrankheit, Hypertensive Herzkrankheit oder Dilatative Kardiomyopathie. Nichtkardiale Ursachen stellten pulmonale Erkrankungen, Intoxikationen, schwere Blutungen, Blitzschlag oder Elektrolytentgleisung dar.

**Tabelle 13:** Reanimationsdaten der Hypothermie- und Referenzgruppe

	Hypothermie- gruppe n=78	Referenzgruppe n=76	Signifikanzen p- Wert
Hypoxiezeit in Minuten	5,9 ± 4,4	7,4 ± 4,3	<b>p=0,025</b>
CPR-Dauer in Minuten	22,1 ± 14,4	21,7 ± 10,5	p=0,596
Reanimationsort prähospital intrahospital	n=43 (55,1%) n=35 (44,9%)	n=40 (52,6%) n=36 (47,4%)	
EKG-Diagnose: Kammerflimmern Asystolie unbekannt	n=42 (53,8%) n=35 (44,9%) n=1 (1,3%)	n=37 (48,7%) n=36 (47,4%) n=3 (3,9%)	p=0,521

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) und Mittelwerte (± Standardabweichung) angegeben. CPR: Kardiopulmonale Reanimation, EKG: Elektrokardiogramm;  
p<0,05 = signifikant



### 5.2.3. Neurologisches Ergebnis

#### 5.2.3.1. Glasgow Outcome Score nach 28 Tagen

Nach 28 Tagen wurde der Glasgow Outcome Score für jeden Patienten bestimmt (Tabelle 14).

In der Therapiegruppe waren 37 Patienten (47,4%) innerhalb der ersten 28 Tage verstorben und 8 Patienten (10,2%) blieben im Wachkoma.

In der Hypothermiegruppe überlebten signifikant mehr Patienten mit einem GOS von 5 als in der Referenzgruppe (23% versus 10,5%)

Beobachtet man die zwei prognostisch relevanten Patientengruppen, so fanden sich in der Hypothermiegruppe signifikant weniger Patienten, die verstarben oder apallisch wurden (GOS 1+2: 57,7% versus 76,3%), demzufolge war die Anzahl der Patienten mit gutem bis mäßigem neurologischem Ergebnis (GOS 3-5) in der Hypothermiegruppe signifikant größer als in der Referenzgruppe (42,3% versus 23,7%).

**Tabelle 14:** Glasgow Outcome Score der Hypothermie- und Referenzgruppe nach 28d

	Hypothermie- gruppe n=78	Referenzgruppe n=76	Signifikanzen p- Wert
GOS 1	n=37 (47,4%)	n=43 (56,6%)	p=0,256
GOS 2	n=8 (10,2%)	n=15 (19,7%)	p=0,099
GOS 3	n=6 (7,7%)	n=4 (5,3%)	p=0,541
GOS 4	n=9 (11,5%)	n=6 (7,9%)	p=0,446
GOS 5	n=18 (23%)	n=8 (10,5%)	<b>p=0,038</b>
Schlechtes Outcome (GOS 1 + 2)	n=45 (57,7%)	n=58 (76,3%)	<b>p=0,014</b>
Gutes bis mäßiges Outcome (GOS 3 - 5)	n=33 (42,3%)	n=18 (23,7%)	<b>p=0,014</b>

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score; p<0,05 = signifikant

Das relative Risiko für schlechtes Outcome (GOS 1+2) in der Hypothermiegruppe wurde anhand folgender Gleichung berechnet:

$$\begin{aligned}
 \text{Relatives Risiko (RR)} &= \frac{\text{Risiko für schlechtes Outcome in der Hypothermiegruppe}}{\text{Risiko für schlechtes Outcome in der Referenzgruppe}} \\
 &= \frac{57,7\%}{76,3\%} \\
 &= 0,756
 \end{aligned}$$

Das Risiko für schlechtes Outcome in der Hypothermiegruppe beträgt nur das 0,756-fache des Risikos für schlechtes Outcome in der Normothermiegruppe, und ist somit deutlich geringer.

$$\begin{aligned}
 \text{Relative Risikoreduktion} &= 1 - \text{RR} \\
 &= 0,244
 \end{aligned}$$

Bei Behandlung mit therapeutischer Hypothermie ist das Risiko zu versterben oder apallisch zu werden um 24% geringer als bei Behandlung mit der Standardtherapie.

#### **5.2.3.2. Glasgow Outcome Score nach 28 Tagen in Abhängigkeit der primären EKG-Diagnose**

Tabelle 15 zeigt das neurologische Ergebnis der Hypothermie- und Referenzgruppe bei isolierter Betrachtung der Patienten mit der primären EKG-Diagnose Asystolie. Hier zeigte sich kein signifikant besseres Outcome für die Patienten mit therapeutischer Hypothermie. In dieser Gruppe erreichten 7 Patienten (20%) ein günstiges neurologisches Ergebnis, in der Referenzgruppe waren es 6 Patienten

(16,7%).

Die Patienten mit der primären Rhythmusstörung Kammerflimmern (Tabelle 16) erreichten in der Hypothermiegruppe nach 28 Tagen ein signifikant besseres neurologisches Ergebnis als die Patienten der Referenzgruppe. 24 Patienten (57%) der gekühlten Gruppe überlebten mit günstigem Outcome, in der Gruppe mit der Standardtherapie erreichten dies nur 12 Patienten (32,4%).

**Tabelle 15:** GOS der Patienten mit Asystolie nach 28 Tagen

	Asystolie Hypothermie- gruppe n=35	Asystolie Referenzgruppe n=36	Signifikanzen p- Wert
Schlechtes Outcome (GOS 1+2)	n=28 (80%)	n=30 (83,3%)	p=0,717
Gutes bis mäßiges Outcome (GOS 3-5)	n=7 (20%)	n=6 (16,7%)	p=0,717

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score; p<0,05 = signifikant

**Tabelle 16:** GOS der Patienten mit Kammerflimmern nach 28 Tagen

	Kammerflimmern Hypothermie- gruppe n=42	Kammerflimmern Referenzgruppe n=37	Signifikanzen p- Wert
Schlechtes Outcome (GOS 1+2)	n=18 (43%)	n=25 (67,6%)	<b>p=0,028</b>
Gutes bis mäßiges Outcome (GOS 3-5)	n=24 (57%)	n=12 (32,4%)	<b>p=0,028</b>

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) angegeben. GOS: Glasgow Outcome Score; p<0,05 = signifikant

### 5.2.3.3. Überlebensraten

Tabelle 17 zeigt den Anteil der verstorbenen Patienten in beiden Gruppen. In der Therapiegruppe starben 47,4% und in der Referenzgruppe 56,6% der Patienten. Der verwendete Logrank- Test zur statistischen Prüfung ergab einen p- Wert von 0,446 und somit keine Signifikanz.

**Tabelle 17:** Überlebensraten der Patientengruppen

	Hypothermie- gruppe n=78	Referenzgruppe n=76	Signifikanzen p- Wert
verstorben nach 28 Tagen	n=37 (47,7%)	n=43 (56,6%)	p=0,446
überlebt nach 28 Tagen	n=41 (52,6%)	n=33 (43,4%)	p=0,446

Daten sind als Häufigkeiten (Prozentsatz) angegeben.  $p < 0,05$  = signifikant

Es besteht eine absolute Risikoreduktion (ARR) von 8,9% für die Mortalität bei Behandlung mit therapeutischer Hypothermie (56,6% - 47,7%).

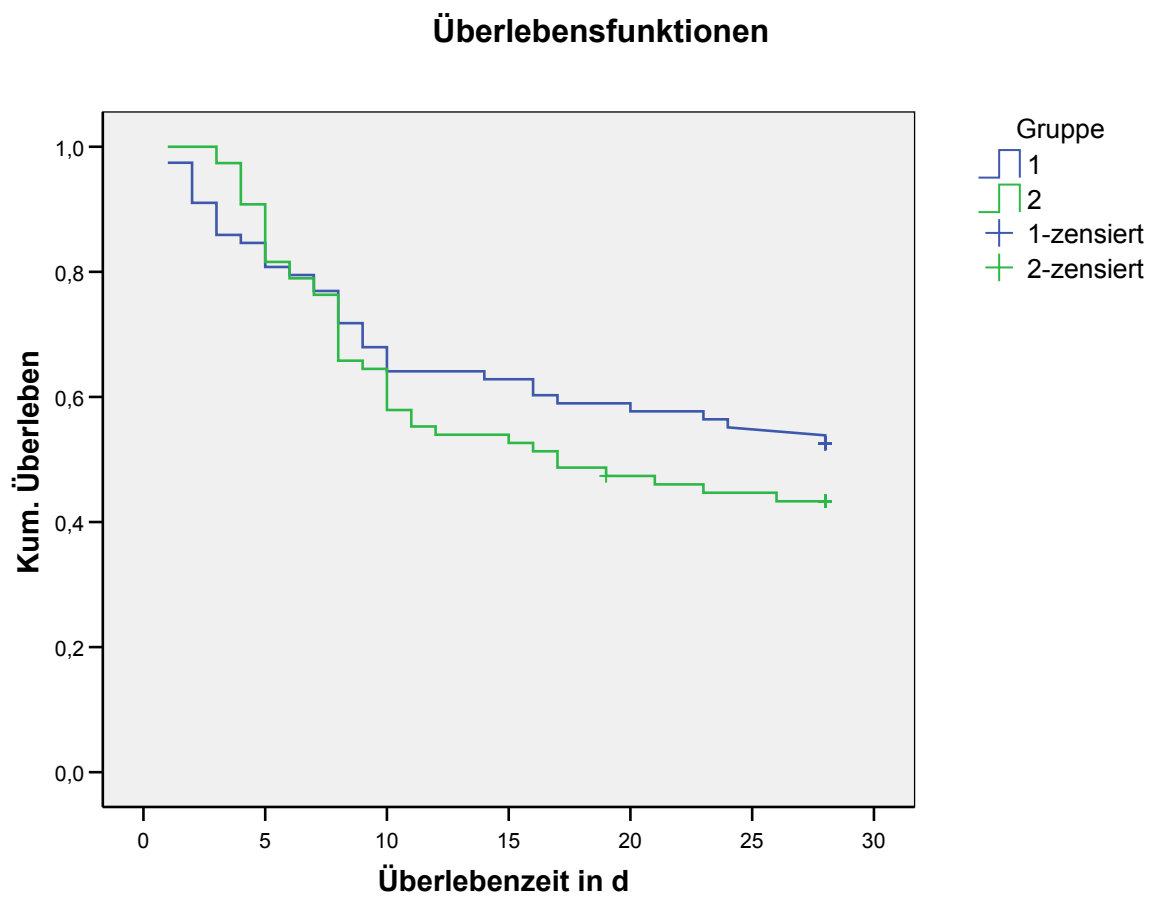
Die notwendige Zahl zu behandelnder Patienten, um einen Todesfall zu verhindern berechnet sich aus folgender Gleichung:

$$\begin{aligned}
 \text{Number needed to treat (NNT)} &= \frac{1}{\text{Absolute Risikoreduktion (ARR)}} \\
 &= \frac{1}{0,089} \\
 &= 11,2
 \end{aligned}$$

Um einen Todesfall zu verhindern, müssen 11,2 Patienten mit milder Hypothermie behandelt werden.

Durch Anwendung der Kaplan-Meier-Schätzung, welche die zensierten Überlebenszeiten (Überlebenszeiten bei denen am Ende der Beobachtungszeit das Endereignis Tod noch nicht eingetreten ist) berücksichtigt, wurde die Überlebensrate der Patientengruppen bestimmt. Für die Hypothermiegruppe ergab sich für die Zeitspanne von 28 Tagen eine geschätzte Überlebensrate von 0,526 und für die Referenzgruppe eine Überlebensrate von 0,451. Die Überlebensrate der Patienten mit Kühltherapie liegt also über der Überlebensrate der Patienten mit Standardtherapie.

In der Abbildung 19 sind die Überlebenskurven der Patientengruppen mit Hilfe einer Kaplan- Meier- Kurve graphisch dargestellt. Die blaue Kurve kennzeichnet die Hypothermiegruppe und die grüne Kurve stellt die Referenzgruppegruppe dar. Es ist zu erkennen, dass anfangs die Hypothermiegruppe sogar benachteiligt ist. Bereits nach kurzer Zeit überschneiden sich die Kurven aber und die Überlebenskurve der Hypothermiegruppe liegt sichtbar oberhalb der Kurve der Referenzgruppe, dass heißt die mediane Überlebenszeit (Zeitspanne, nach der 50% der Patienten verstorben sind) ist größer für Patienten, welche die Kühltherapie erhielten. Die mediane Überlebenszeit für Patienten der Referenzgruppe betrug 17 Tage, für die Hypothermiegruppe betrug die mediane Überlebenszeit mindestens 28 Tage oder länger, da nach 28 Tagen weniger als 50% der Patienten verstorben waren.

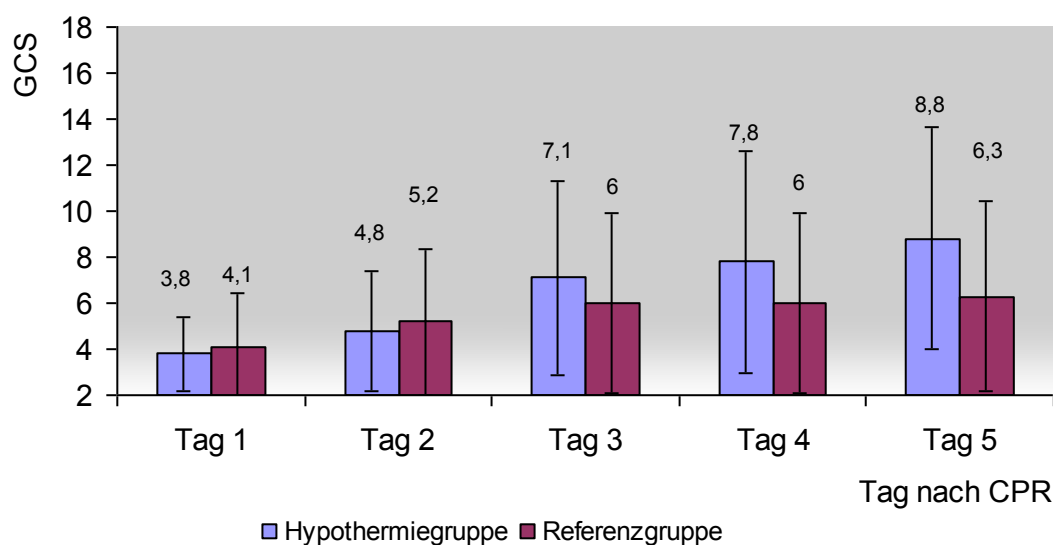


**Abbildung 19:** Überlebenskurve der Hypothermiegruppe (blau) und der Referenzgruppe (grün)

#### 5.2.3.4. Prognoseparameter

##### Glasgow Coma Scale

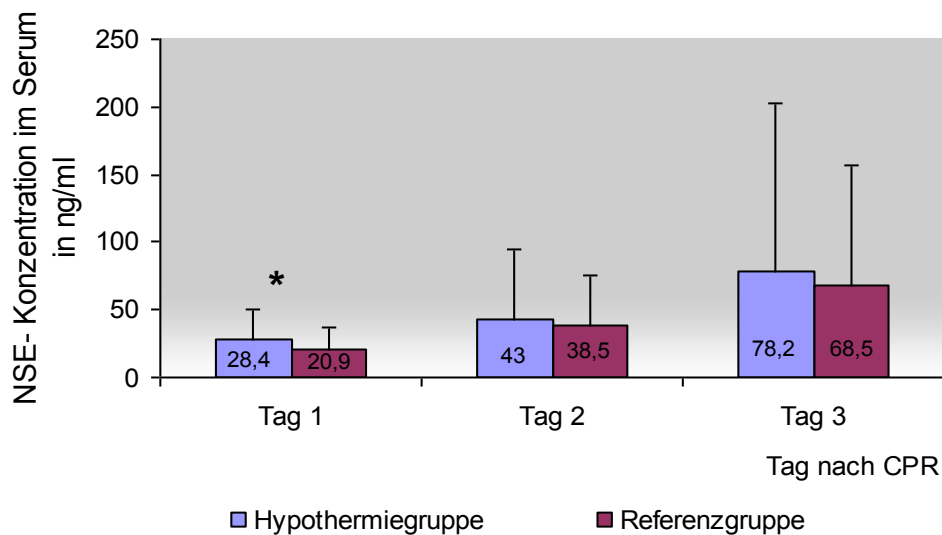
Der GCS wurde an den ersten fünf Tagen nach Reanimation für beide Patientengruppen bestimmt und dient der Prognoseabschätzung nach einer Hirnschädigung. Im Beobachtungszeitraum stieg der Punktwert des GCS in beiden Gruppen jeden Tag weiter an. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Hypothermiegruppe und der Referenzgruppe (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Glasgow Coma Scale an den Tagen 1-5 nach CPR für Patienten der Hypothermie- und Referenzgruppe  
Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben

## Neuronenspezifische Enolase

Die NSE dient der Einschätzung des Ausmaßes der Hirnschädigung bei komatösen und sedierten Patienten. Abbildung 21 zeigt die NSE-Werte an den Tagen 1-3 nach Reanimation. An allen drei Tagen war die NSE-Konzentration in der Hypothermiegruppe höher als in der Referenzgruppe. Signifikant verschieden war jedoch nur die NSE-Serumkonzentration am Tag 1 mit  $p < 0,001$ .



**Abbildung 21:** Mittlere NSE-Serumkonzentration an den Tagen 1-3 nach CPR  
 Daten sind als Mittelwerte und Standardabweichung angegeben  
 \* = signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen



## **6. Diskussion**

### **6.1. Klinische und anamnestische Daten der Hypothermiegruppe**

Wir behandelten 78 erfolgreich reanimierte Patienten nach prä- oder intrahospitalem Kreislaufstillstand mit therapeutischer Hypothermie.

47,4% der Patienten verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 28 Tagen und 10,2% entwickelten ein Apallisches Syndrom. 42,3% überlebten mit mäßiger, moderater oder ohne neurologische Behinderung, davon 18 Patienten (23%) mit hervorragendem neurologischem Ergebnis (GOS 5).

Die Ergebnisse bezüglich der Anzahl verstorbener Patienten stehen in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren wie Bernard et al., Zeiner et al. und Holzer et al, welche in der Hypothermiegruppe eine Sterberate zwischen 40-50% beschreiben (Bernard et al. 2002, Zeiner et al. 2000, The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002).

Allerdings war die Zahl der Überlebenden ohne neurologisches Defizit oder mit nur geringer neurologischer Behinderung (GOS 5 und GOS 4) in unserer Untersuchung mit 34,5% niedriger als im Vergleich zur Literatur. In der europäischen Multicenterstudie von Holzer et al. und in der australischen Studie von Bernard et al. lag der Anteil dieser Patienten bei 55% bzw. bei 49%; bei Zeiner et al. waren es 52%. In die genannten Studien wurden nur Patienten mit primärer Rhythmusstörung Kammerflimmern und Kreislaufstillstand kardialer Ursache eingeschlossen, die Hypoxiezeit durfte maximal 15 Minuten betragen. Die geringere Anzahl Überlebender mit GOS 4 und GOS 5 in unserer Studie ist möglicherweise Resultat der erweiterten Einschlusskriterien. Bei 45 % unserer Patienten war die primäre Rhythmusstörung eine Asystolie und bei 54% Kammerflimmern. Weiterhin wurden die Patienten auch eingeschlossen, wenn dem Herzkreislaufstillstand keine kardiale Ursache zu Grunde lag, wie z.B. Intoxikationen, Blutungen, Elektrolytentgleisungen oder respiratorisches Versagen. Die Tatsache, dass 10% der Überlebenden ein Apallisches Syndrom entwickelten, wäre möglicherweise damit zu erklären, dass in unserem Patientenkollektiv eine hohe Rate außerhospitaler Kreislaufstillstände (55%) und teilweise lange Hypoxiezeiten (bis 15 Minuten) bestanden. In der Literatur werden Asystolie als primäre kardiale Rhythmusstörung und eine nicht- kardiale Ätiologie des Herzkreislaufstillstandes als Faktoren für eine schlechte Prognose beschrieben (The

Belgian Cerebral Resuscitation Study Group 1992, Pepe et al. 1993, Herlitz et al. 1994, Kuisma et al. 1997). Dagegen ist eine Hypoxiezeit < 6 Minuten laut Abramson et al. als günstiger prognostischer Parameter anzusehen (Abramson et al. 1985).

An dieser Stelle sei explizit darauf hingewiesen, dass es nicht das Ziel der vorliegenden klinischen Therapiestudie war, die Ergebnisse der 2002 im New England Journal of Medicine publizierten Studien von Bernard et al. und der Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group zu wiederholen. Aus unserer Sicht wurde in den genannten Studien aufgrund strenger Einschlusskriterien ein Patientengut ausgewählt, welches nicht dem klinischen Alltag entspricht. Dies spiegelt sich unserer Meinung nach darin wieder, dass in der europäischen Multicenterstudie von 3551 für die Studie gescreeenten Patienten mit außerklinischem Herzkreislaufstillstand nur 8% eingeschlossen wurden, da die anderen Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllen konnten.

Bezogen auf das Alter der Patienten unterschieden sich die beiden Outcome-Gruppen der Hypothermiegruppe signifikant voneinander. In der Gruppe mit schlechtem Outcome (GOS 1+2, Tod oder Apallisches Syndrom) betrug das durchschnittliche Alter 65,6 Jahre und in der Gruppe mit gutem bis mäßigem neurologischem Ergebnis (GOS 3-5) durchschnittlich 53,3 Jahre. Demzufolge bestätigt unsere Untersuchung, dass das Alter des Patienten ein wesentlicher prognostischer Parameter des Langzeiterfolges nach Reanimation ist, was auch in der Literatur bereits beschrieben wurde (Stiell et al. 1999). Vor allem ein Alter über 70 Jahre zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes ist laut de Vos et al. und Zoch et al. ein Prediktor für eine ungünstige Prognose nach Reanimation (De Vos et al. 1999, Zoch et al. 2000).

Der Anteil an Frauen lag in der gesamten Hypothermiegruppe unter 20% und war in beiden Outcome-Gruppen ähnlich niedrig. Bezüglich der Anzahl der Vorerkrankungen gab es in den Outcome-Gruppen keine Unterschiede. Da bei einem Drittel der Patienten mehr als 3 Vorerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, KHK, COPD) bestanden, ist insgesamt von einem multimorbiden Patientengut auszugehen. Ein Zusammenhang zwischen Komorbidität und niedriger Überlebensrate, wie er von Hallstrom et al. beschrieben wurde, konnte anhand unserer Daten nicht belegt werden (Hallstrom et al. 1996).

In der Gruppe mit GOS 3-5 ereignete sich der Kreislaufstillstand bei zwei Drittel der

Patienten (66,7%) außerhalb einer medizinischen Einrichtung, in der Gruppe mit schlechtem Outcome (GOS 1+2) dagegen nur bei 46,7%. Geht man davon aus, dass bei außerhospitalem Kreislaufstillstand das Zeitintervall bis zum Eintreffen des Notarztes und somit die Hypoxiezeit in der Regel länger ist als bei intrahospitalem Kreislaufstillstand, so wäre ein anderes Ergebnis zu erwarten gewesen. Denn das Zeitintervall zwischen Kollaps und Beginn der Reanimationsmaßnahmen wurde von der Belgian Cerebral Resuscitation Study Group als prädiktiver Parameter für die Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation beschrieben (Martens et al. 1993).

Allerdings fanden wir bezüglich der Hypoxiezeit (im Mittel 5,9 Minuten) und der CPR-Dauer (im Mittel 22,1 Minuten) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Outcome-Gruppen, obwohl diese Parameter als prognostische Marker nach Reanimation von verschiedenen Autoren beschrieben wurden. Bialecki et al. und Abramson et al. konnten zeigen, dass eine Hypoxiezeit > 6 Minuten und eine Reanimationsdauer > 30 Minuten mit einem schlechtem neurologischen Outcome assoziiert waren (Abramson et al. 1985, Bialecki et al. 1995). Allerdings sind die Angaben zur Hypoxiezeit in den meisten Fällen nur Schätzwerte und deren Verwertbarkeit ist im Einzelfall oft als fraglich zu betrachten.

Hinsichtlich der primären EKG- Diagnose vor Beginn der CPR unterschieden sich die Outcome-Gruppen signifikant voneinander. In der Gruppe mit gutem bis mäßigem Outcome war Kammerflimmern signifikant häufiger die erste Diagnose im Vergleich zur Gruppe mit schlechtem neurologischem Ergebnis (75,8% versus 37%). Folglich scheint das Vorliegen einer primär registrierten Asystolie mit einer ungünstigen Prognose verbunden zu sein. Diese Untersuchungsergebnisse stehen im Einklang mit denen von Pepe et al. 1993 und Herlitz et al. 1994, die einen Zusammenhang zwischen geringer Überlebensrate und primärem Herzrhythmus Asystolie zeigen konnten (The Belgian Cerebral Resuscitation Study Group 1992). Weiterhin ist bekannt, dass bestehendes Kammerflimmern aufgrund anhaltender Hypoxie in Asystolie übergehen kann. Die EKG- Diagnose Asystolie kann bei einem Teil dieser Patienten Ausdruck einer langen Hypoxiezeit sein und würde deshalb mit schlechteren Überlebensraten nach CPR einhergehen (Herlitz et al. 1994).

Der SAPS II Score wird häufig in der Intensivmedizin zur Einschätzung des Sterberisikos von Intensivpatienten verwendet. In der Gruppe mit GOS 1+2 lag der

SAPS II Score mit im Mittel 67,4 Punkten signifikant höher als in der Gruppe mit GOS 3-5 mit 53,1 Punkten. Daraus können wir schließen, dass die Patienten mit schlechtem neurologischen Ergebnis (GOS 1+2) in den ersten 24 Stunden nach Reanimation einen höheren Krankheitsschweregrad aufwiesen und eine Korrelation zwischen hohem SAPS II- Score und schlechter Prognose besteht.

In früheren Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumglucosespiegels unmittelbar nach der Reanimation und der neurologischen Prognose beschrieben (Longstreth et al. 1993, Müllner et al. 1997). Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen diese Aussagen. In der Gruppe mit schlechtem Endergebnis nach Reanimation fand sich ein signifikant höherer initialer Blutzuckerwert als in der Gruppe mit besserem Outcome (14,1 mmol/l versus 11,3 mmol/l). Auch die gemessene Laktatkonzentration im Serum kurz nach der Reanimation zeigte mit 6,8 mmol/l in Gruppe 1 (GOS 1+2) und 3,8 mmol/l in Gruppe 2 (GOS 3-5) signifikante Unterschiede. Wir schlussfolgern daraus, dass hohe Glucose- und Laktatserumkonzentrationen nach Reanimation Parameter für eine schlechte Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation darstellen.

Beim Vergleich der Sedierungsdauer und der Verweildauer auf der Intensivstation fanden sich zwischen den beiden Outcome-Gruppen der Hypothermiepatienten keine signifikanten Unterschiede.

Snyder et al. und Bates et al. konnten zeigen, dass eine Komadauer von mehr als 48 Stunden nach CPR mit einer schlechten neurologischen Prognose verbunden ist (Bates et al. 1977, Snyder et al 1977). Dies steht in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Die Komadauer betrug in Gruppe 1 (GOS 1+2) durchschnittlich 15,4 Tage und in Gruppe 2 (GOS 3-5) im Mittel 4,5 Tage. Auch die Dauer der maschinellen Beatmung war in der Gruppe mit GOS 1+2 signifikant länger als in der Gruppe mit GOS 3-5 (7,5 versus 5,4 Tage). Somit war eine lange Beatmungsdauer ebenfalls ein prädiktiver Parameter für eine schlechte neurologische Prognose.

Die Neuronenspezifische Enolase korreliert mit dem Ausmaß der neuronalen Schädigung im ZNS (Persson et al. 1987, Fogel et al. 1997, Martens et al. 1998, Schoerhuber et al. 1999). In unserer Untersuchung beobachteten wir in der Patientengruppe mit ungünstigem Outcome (GOS 1+2) innerhalb der ersten drei Tage nach CPR eine signifikant höhere Konzentration der NSE als in der Gruppe mit günstigem neurologischen Ergebnis (GOS 3-5). Dies steht im Einklang mit der Studie von Fogel et al. 1997, in welcher ein NSE- Wert > 33 ng/ml innerhalb der ersten 3

Tage nach Reanimation einen positiven prädiktiven Vorhersagewert von 100% für ein persistierendes Koma aufwies. Alle Patienten in unserer Outcome-Gruppe 1 (GOS 1+2) hatten an Tag 2 und 3 nach CPR mittlere NSE-Konzentrationen >33 ng/ml und erwachten nicht wieder aus dem Koma.

Zusammenfassend ist an dieser Stelle zu bemerken, dass die Prognoseparameter wie primäre Rhythmusstörung, Ursache des Kreislaufstillstandes, Patientenalter, SAPS II-Score, Komadauer und Beatmungsdauer offenbar auch unter den Bedingungen der therapeutischen Hypothermie ihre prognostische Relevanz beibehalten, denn bei der angegebenen Vergleichsliteratur zu den Prognosefaktoren handelt es sich um Ergebnisse reanimierter Patienten, welche nicht mit milder Hypothermie behandelt wurden.

## **6.2. Hypothermie als Prozedur**

Zu den häufig diskutierten Fragen bezüglich der optimalen Kühlmethode und Kühldauer hat es in der Vergangenheit zahlreiche Untersuchungen gegeben. Dennoch existieren zu dieser Problematik viele unterschiedliche Ansichten und letztendlich herrscht derzeit keine Einigkeit über die effektivste und beste Methode zur Durchführung der therapeutischen Hypothermie nach Reanimation.

In experimentellen Studien von Kuboyama et al. 1993 und Colbourne et al. 1999 waren eine rasche Einleitung der Kühlung und ein schnelles Erreichen der Zieltemperatur mit einem größeren therapeutischen Effekt assoziiert. Dabei wurde festgestellt, dass schon eine Verzögerung des Kühlbeginns von 15 Minuten nach zerebraler Ischämie bei Hunden gegenüber unverzügter Kühlung den positiven Effekt der Hypothermie deutlich mindert und laut histologischer Auswertung zu vermehrten Gewebeschäden im Gehirn führt (Kuboyama et al. 1993).

In unseren Untersuchungen betrug das Intervall vom Ende der CPR bis zum Beginn der Kühlung im Mittel 3,7 Stunden (223,8 Minuten). Nach dem Start der Kühlung benötigten wir noch 5,5 Stunden (329,3 Minuten) bis die gewünschte Zieltemperatur von 33 °C erreicht war, was mit den Angaben anderer Autoren (Intervalle zwischen 220 und 300 Minuten) etwa übereinstimmt (Zeiner et al. 2000, Felberg et al. 2001, The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002, Bernard et al. 2002, Al-Senani et al. 2004). Hingegen war das Intervall bis zum Beginn der Kühlung nach

Ende der Reanimation verglichen mit anderen Studien bei unseren Patienten deutlich länger. Mögliche Ursachen für die zeitliche Verzögerung sind logistische und technische Probleme, die mit der Einführung des intravasalen Kühlsystems CoolGard 3000 verbunden waren und die Tatsache, dass in der Zeit bis zum Eintreffen der Patienten auf der Intensivstation in der Regel keine Kühlmaßnahmen eingeleitet wurden. Insbesondere diagnostische Maßnahmen wie z.B. Koronarangiographie und Schädel-CT führten in der Vergangenheit zu erheblichen Verzögerungen bis zur Einleitung der Hypothermie. Weiterhin übernahmen wir einige Patienten aus anderen medizinischen Einrichtungen; bei diesen Patienten wurde die Kühltherapie erst bei Eintreffen in der Uniklinik Jena und somit deutlich verspätet begonnen. Weiterhin ist anzunehmen, dass der Beginn der Kühlung durch die Verabreichung kalter NaCl-Infusionen und externer Kühlmaßnahmen mit Eis nicht konsequent oder ineffektiv durchgeführt wurde. Hier sind in Zukunft noch Verbesserungen notwendig und möglich. Auch sollte strenger darauf geachtet werden, den Beginn einer Kühlung nicht durch andere eventuell zeitlich aufschiebbare Maßnahmen unnötig zu verzögern.

Obwohl von vielen Autoren bisher gezeigt werden konnte, dass ein rascher Beginn der Kühlung zu besseren neurologischen Ergebnissen nach Reanimation führt, konnten wir dies beim Vergleich der Zeitintervalle zwischen beiden Outcome-Gruppen nicht beobachten. Trotz unterschiedlichen neurologischen Outcomes fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Zeitdauer bis zum Beginn der Kühlung oder bis zum Erreichen der Zieltemperatur. Dies steht wiederum in Einklang mit den Studien von Baker et al. 1992, Colbourne et al. 1994 und 1995, in denen trotz verzögert induzierter Hypothermie ein protektiver zerebraler Effekt beobachtet werden konnte.

Auch die Dauer der Hypothermieprozedur insgesamt (im Mittel 24 Stunden) und die Dauer der Temperatur bei 33°C (im Mittel 13,2 Stunden) unterschieden sich in beiden Outcome-Gruppen nicht signifikant. Die passive Aufwärmphase nach Ende der Kühltherapie dauerte im Mittel 8,1 Stunden und unterschied sich in den Outcome-Gruppen ebenfalls nicht signifikant.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass wir hinsichtlich der prozedurbezogenen Daten zwischen beiden Outcome-Gruppen keinerlei signifikante Unterschiede fanden. Somit ist ein Einfluss des zeitlichen Ablaufs der therapeutischen Hypothermie auf das neurologische Ergebnis in unserem Patientengut nicht

nachzuweisen. Das Langzeitergebnis nach Reanimation wurde offensichtlich durch andere Faktoren wesentlich mehr beeinflusst als durch methodische Unterschiede. Laut unserer Untersuchung standen das Alter des Patienten und die primäre Rhythmusstörung zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes sowie der SAPS II-Score und die Glucose- und Laktatkonzentration unmittelbar nach der Reanimation als Einflussfaktoren auf die zerebrale Prognose im Vordergrund. Weitere wichtige Prognosefaktoren waren die Koma- und Beatmungsdauer und der Verlauf der NSE-Serumkonzentration innerhalb der ersten 3 Tage nach CPR.

Bei Gegenüberstellung der beiden Kühlmethoden zeigten sich signifikante Unterschiede. Die Kühlung mit Eis (externe Kühlmethode) wurde nach erfolgreicher CPR signifikant schneller begonnen als die Kühlung mit dem Kühlkatheter CoolGard 3000 (179 Minuten versus 256 Minuten). Diese Verzögerung erklärt sich aus dem Zeitbedarf bei Anlage des Kühlkatheters in die Femoralvene des Patienten. Hingegen ist die Verteilung von Eispackungen auf dem gesamten Körper des Patienten schneller zu realisieren. Bei der Herabkühlung der Patienten auf die gewünschte Zieltemperatur erwies sich die externe Kühlmethode mit Eis als deutlich langsamer. Die Zieltemperatur von 33°C wurde im Mittel erst nach 477 Minuten (8 Stunden) erreicht, dies entspricht einer Temperatursenkung von 0,38°C/h. Dieses Zeitintervall ist vergleichbar mit dem Ergebnis der europäischen Multicenter-Studie (The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002), in welcher ebenfalls eine externe Kühlmethode (in Form einer Kühlmatratze) verwendet wurde. In der genannten Studie wurde die Zieltemperatur von 32-34°C nach durchschnittlich 8 Stunden erreicht. Hingegen gelang in der Untersuchung von Bernard et al. die Absenkung der Körperkerntemperatur vergleichsweise sehr rasch. Die angestrebte Körperkerntemperatur von 33,5°C wurde durch die Kühlung mit Eis bereits nach 120 Minuten erzielt und die Temperatursenkung betrug 0,9°C/h (Bernard et al. 2002).

In unserer Untersuchung gelang die Absenkung der Körpertemperatur mit dem intravasalen Kühlsystem schneller als mit der externen Kühlmethode. Mit dem CoolGard 3000 wurde die Zieltemperatur nach 225 Minuten (3,8 Stunden) erreicht, die Temperatursenkung betrug 0,63°C/h. Weiterhin gelang die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur im angestrebten Bereich von 33°C mit dem intravasalen Kühlsystem deutlich konstanter und länger als mit rein externer Kühlung (15,9 Stunden versus 9,5 Stunden). Bei externer Kühlung ergaben sich signifikant mehr Schwankungen im Temperaturverlauf. Bei 24% der Patienten (versus 4% bei

intravasaler Kühlung) sank die Körperkerntemperatur zeitweise unter 32°C. Dieser Temperaturbereich sollte jedoch aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate vermieden werden. In der mit Eis gekühlten Patientengruppe traten häufiger Bradykardien mit Frequenzen unter 50/min und unter 40/min auf als in der Gruppe mit intravasaler Kühlung (21,2 % versus 13,3 %), der Unterschied war aber nicht signifikant.

Um zu prüfen, ob eine der beiden Kühlmethoden die zerebrale Prognose günstiger beeinflusst, wurde der Anteil der Patienten mit schlechtem Outcome(GOS 1+2) und der Anteil der Patienten mit gutem bis mäßigem Outcome für jede Kühlmethode berechnet. In der Gruppe mit intravasaler Kühlung gab es zwar mehr Patienten mit günstigem Ergebnis (GOS 3-5) als bei externer Kühlung (46,7% versus 36,4%), der Unterschied erwies sich aber nicht als signifikant.

Aus diesen Ergebnissen ziehen wir die Schlussfolgerung, dass durch die intravasale Kühlmethode die Zieltemperatur schneller erreicht und besser im Zielbereich gehalten werden kann, allerdings mit einer zeitlichen Verzögerung bei Anlage des Kühlsystems zu rechnen ist. Hinsichtlich der zerebralen Prognose ergibt sich für diese Kühlmethode nur ein leichter, aber nicht signifikanter, Vorteil gegenüber der externen Kühlmethode. Die rein externe Kühlung mit Eis ist zu Beginn einfacher und schneller anzuwenden, ist aber langsam bei der Senkung der Kerntemperatur. Weiterhin gestaltet sich der regelmäßige Wechsel der Eispackungen durch das Pflegepersonal als relativ aufwendig und die Verteilung von Eis auf der gesamten Körperoberfläche des Patienten macht die Durchführung von Pflegemaßnahmen sehr unkomfortabel.

Der Einfluss der Hypothermie auf kardiovaskuläre Funktionen wird teilweise kontrovers diskutiert. Es wird beschrieben, dass Hypothermie aufgrund myokardialer Ischämie (durch koronare Vasokonstriktion) zu hämodynamischen Instabilitäten führen kann (Frank et al. 1997). Mit moderater Hypothermie steigt die Wahrscheinlichkeit von Sinusbradykardien. Bei Körpertemperaturen unter 32°C kann Vorhofflimmern und bei Temperaturen unter 30°C Kammerflimmern auftreten (Mouritzen et al. 1966, Reuler 1978). Wird die Körpertemperatur jedoch über 30°C gehalten, besteht nur ein geringes Risiko für Bradykardien oder Kammerflimmern (Danzl et al. 1994).

In unserer Studie wurde der systolische Blutdruck durch die therapeutische Hypothermie nicht signifikant beeinflusst, nach Beginn der Kühlung war nur kurzzeitig



ein leichter Blutdruckabfall zu beobachten. Jedoch fiel in der ersten Phase der Erwärmung der systolische Wert im Vergleich zum Ausgangswert sichtbar ab. Dies lässt sich aufgrund der zunehmenden Vasodilatation infolge des Anstiegs der Körpertemperatur erklären. Auch in den Studien von Bernard et al. und Zeiner et al. hatte die Kühltherapie insgesamt kaum Einfluss auf den mittleren arteriellen Blutdruck (Bernard et al. 2002, Zeiner et al. 2000).

Die Herzfrequenz sank von einem mittleren Ausgangswert von 90/Minute während der gesamten Kühlphase kontinuierlich und signifikant ab, der Minimalwert lag bei 73/min nach 8 Stunden. Erst 8 Stunden nach Ende der Kühltherapie war der Ausgangswert wieder erreicht, genau nach dieser Zeit hatte auch die Körpertemperatur den Ausgangswert von circa 36 °C wieder erreicht. Bei 16,7% der Patienten fiel die Herzfrequenz zeitweise auf unter 50/min und bei 3,9% auf unter 40/min. Die Zieltemperatur wurde bei 7 Patienten aufgrund einer Bradykardie auf einen höheren Wert (34°C) verstellt. Auch in zwei Untersuchungen von Bernard et al. wurden ähnliche Veränderungen der mittleren Pulsfrequenz unter dem Einfluss therapeutischer Hypothermie beobachtet (Bernard et al. 1997, Bernard et al. 2002). Somit ist zu sagen, dass die Behandlung eines Patienten mit therapeutischer Hypothermie zur Verlangsamung der Herzfrequenz und zum Auftreten von bradykarden Phasen mit Frequenzen unter 40/min führen kann. Durch eine Korrektur der Zieltemperatur auf höhere Werte kann ein weiteres Absinken der Körpertemperatur verhindert werden. Da der Frequenzabfall am ehesten als Folge der gewünschten Verlangsamung der Stoffwechselprozesse zu werten ist, kann jedoch nicht gesagt werden, ob einer Bradykardie von 40/min beim hypothermen Patienten überhaupt klinische Relevanz zukommt und Maßnahmen der Gegensteuerung erforderlich macht.

Es ist bekannt, dass der Serumkaliumspiegel unter hypothermen Bedingungen durch Verschiebung von Kaliumionen von extra- nach intrazellulär absinkt (Sprung 1991). In unserer Untersuchung nahm der Serumkaliumwert innerhalb der ersten 12h mit dem Absinken der Körpertemperatur signifikant ab. Bei 47% der Patienten fiel die Kaliumkonzentration unter 3,6 mmol/l und machte eine Substitutionstherapie mit Kaliumchlorid erforderlich. Folglich sollten bei Anwendung der therapeutischen Hypothermie regelmäßige Kontrollen der Kaliumkonzentration durchgeführt werden, besonders weil durch eine Senkung des Kaliumspiegels die Arrhythmiebereitschaft des Herzens erhöht wird. In der Aufwärmphase war ein Anstieg des Kaliumspiegels

zu beobachten, was als Folge des Kaliumshifts nach extrazellulär bei Erwärmung der Körpertemperatur oder als Folge einer Substitution von KCl zu werten war.

Die Thrombozytenzahl im Serum fiel während der Kühlphase und auch während der Aufwärmphase im Vergleich zum Ausgangswert signifikant ab. Eine Blutung mit Notwendigkeit der Substitution von mehr als 2 Erythrozytenkonzentraten war bei 4 von unseren Patienten (5%) aufgetreten. An dieser Stelle ist allerdings zu bedenken, dass die überwiegende Zahl der Patienten mit Antikoagulantien, meist Heparin, behandelt wurde. Von Autoren wie Patt et al. 1988 und Rohrer et al. 1992 wurde ein negativer Effekt der Hypothermie auf die Thrombozytenfunktion sowie eine Verlängerung der Prothrombin- und partiellen Thromboplastinzeit beschrieben.

Wie in einer Untersuchung von Zeiner et al. 2000, fanden auch wir einen signifikanten Abfall des Hämoglobinspiegels nach 24 Stunden Hypothermie im Vergleich zum Ausgangswert. Da der Wert aber nach der Kühltherapie ebenfalls weiter abnahm, besteht offenbar kein Zusammenhang zwischen therapeutischer Hypothermie und der Hämoglobinkonzentration. Akute oder chronische Blutungen, welche bei einigen unserer Patienten auftraten sowie zahlreiche Blutentnahmen könnten als Ursache für den Hb-Abfall in Betracht kommen.

In der Literatur wird ein vermehrtes Auftreten von Infektionen unter therapeutischer Hypothermie beschrieben (Clemmer et al. 1992). Biggar et al. beobachtete in mehreren experimentellen Untersuchungen eine verminderte Funktionsfähigkeit der neutrophilen Granulozyten unter hypothermen Bedingungen (Biggar et al. 1983, Biggar et al. 1984). In der europäischen Multicenter-Studie von 2002 traten Sepsis (13% versus 7%) und Pneumonie (37% versus 29%) in der Hypothermiegruppe häufiger auf als in der Normothermiegruppe, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant und auch die Gesamtrate an Komplikationen war in der Hypothermiegruppe nicht signifikant höher. In der australischen Studie von Bernard et al. 2002 ergab sich für die Patienten mit therapeutischer Hypothermie ebenfalls kein signifikant höheres Risiko für Komplikationen.

In unserer Untersuchung entwickelte ein Patient während der Kühlung eine Pneumonie. Nach 12 Stunden therapeutischer Hypothermie fand sich bei den Patienten der Hypothermiegruppe ein signifikanter Abfall der Leukozytenzahl auf 10500/ $\mu$ l im Vergleich zum Ausgangswert von 13500/ $\mu$ l. Wie auch in der Untersuchung von Zeiner et al. 2000, stieg die Konzentration des Entzündungsparameters CrP im gesamten Beobachtungszeitraum von 48h

kontinuierlich an.

Anhand unserer Untersuchung konnte kein erhöhtes Risiko eines Entzündungsgeschehens im Sinne einer Sepsis oder Pneumonie durch die Behandlung mit milder Hypothermie festgestellt werden.

In Zusammenschau aller Ergebnisse zum Verlauf der Kühltherapie, kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass therapeutische Hypothermie eine sichere und durchführbare Therapiemethode bei Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation darstellt.

Zur Absenkung der Körpertemperatur kann die Methode der externen Kühlung mit Eis oder die intravasale Kühlung mit Kühlkatheter angewendet werden. Hinsichtlich des neurologischen Gesamtergebnisses und der Komplikationsrate zeigten sich in unserem Patientengut keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kühlmethoden. Allerdings kann das intravasale Kühlsystem Vorteile im Hinblick auf ein schnelles Erreichen der Zieltemperatur und die Steuerbarkeit der Temperatur aufweisen. Die Unterstützung der intravasalen Methode mit externen Kühlmethoden wie Eis unmittelbar nach Ende der CPR wäre eine Möglichkeit zur Überbrückung des entstehenden Zeitverlustes bei Anlage des Kühlkatheters. Daher ist eine Kombination beider Kühlmethoden aus unserer Sicht zu empfehlen. Bei ausreichender Überwachung der Vitalfunktionen des Patienten ist die therapeutische Hypothermie mit nur geringen und akzeptablen Risiken für den Patienten verbunden.

### **6.3. Vergleich der Hypothermiegruppe mit der historischen Patientengruppe**

Die Patienten der Hypothermiegruppe (n=78) wurden nach erfolgreicher Reanimation für 24 Stunden mit der Methode der milden Hypothermie behandelt. Zur Beurteilung des Therapieerfolges erfolgte der Vergleich des neurologischen Ergebnisses und der Überlebensrate nach 28 Tagen mit einer historischen Patientengruppe. Diese Referenzgruppe (n=76) wurde mit der Standardtherapie behandelt und erhielt keine therapeutische Hypothermie. Eingeschlossen wurde erfolgreich reanimierte Patienten mit der primären Rhythmusstörung Kammerflimmern (beobachtet oder unbeobachtet) oder einer beobachteten primären Asystolie. Patienten mit traumatisch verursachtem Herzstillstand und einer Hypoxiezeit >15 Minuten waren

von der Studie ausgeschlossen.

Hinsichtlich der demographischen Daten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen. Das mittlere Alter betrug 60,4 Jahre in der Hypothermiegruppe und 62,2 Jahre in der Referenzgruppe, der Anteil an Männern war dabei deutlich höher als der Anteil an Frauen. In beiden Gruppen hatte ein Drittel der Patienten bereits 3 oder mehr Vorerkrankungen.

Der SAPS II-Score, welcher eine Einschätzung des Sterberisikos von Patienten erlaubt, lag in der Referenzgruppe mit 67,3 Punkten signifikant höher als in der Hypothermiegruppe mit 61,3 Punkten. Das bedeutet, die Patienten der Referenzgruppe waren bei Aufnahme auf die Intensivstation schwerer krank und hatten ein höheres Risiko zu versterben.

Einen weiteren signifikanten Unterschied zwischen den Patientengruppen gab es bei der Hypoxiezeit. In der gesamten Hypothermiegruppe betrug die Hypoxiezeit im Mittel 5,9 Minuten, in der Referenzgruppe im Mittel 7,4 Minuten. Eine Studie der Belgian Cerebral Resuscitation Study Group zeigte, dass das Zeitintervall zwischen Kollaps und Beginn der Reanimationsmaßnahmen ein unabhängiger prädiktiver Parameter für die Prognose nach CPR ist (Martens et al 1993).

Der Reanimationsort, die Reanimationsdauer und die primäre Rhythmusstörung unterschieden sich in der Hypothermie- und Referenzgruppe nicht. Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten ereignete sich der Kreislaufstillstand prähospital. Die Reanimation dauerte in der Hypothermiegruppe durchschnittlich 22,1 Minuten und in der Referenzgruppe durchschnittlich 21,7 Minuten. Asystolie oder Kammerflimmern als primäre EKG- Diagnosen traten in beiden Patientengruppen etwa gleich häufig auf.

Anhand dieser Charakteristika ergibt sich eine relativ gute Vergleichbarkeit der Hypothermie- und Referenzgruppe. Da sich die Gruppen allerdings hinsichtlich des SAPS II- Score und der Hypoxiezeit unterscheiden, können sie nicht als vollkommen homogen betrachtet werden. Ein Einfluss dieser Parameter auf das neurologische Endergebnis und die Überlebensrate ist neben dem Effekt der therapeutischen Hypothermie als wahrscheinlich einzuschätzen und muss bei der Auswertung berücksichtigt werden.

Die Patienten, welche mit therapeutischer Hypothermie behandelt wurden, erreichten insgesamt ein besseres neurologisches Ergebnis als die Patienten mit der Standardtherapie. Viele experimentelle (Busto et al. 1989, Leonov et al. 1990, Chopp

et al. 1991, Sterz et al. 1991, Baker et al. 1992, Colbourne et al. 1994, Colbourne et al 1999) und klinische Studien (Yanawaga et al. 1998, Zeiner et al. 2000, Felberg et al. 2001, Callaway et al. 2002) hatten in der Vergangenheit den protektiven Effekt der Hypothermie während verschiedener Stadien der Ischämie gezeigt.

Im Jahr 2002 wurden zwei prospektive randomisierte Studien zur Hypothermie nach Herzstillstand im New England Journal of Medicine publiziert. In der australischen Studie überlebten 49% der Patienten in der Hypothermiegruppe mit gutem Outcome gegenüber 26% in der Normothermiegruppe (Bernard et al. 2002). Die Europäische Multicenterstudie schloss 136 Patienten in die Hypothermiegruppe ein, welche dann für 24 Stunden mithilfe einer Kühlmatratze auf 32-34°C gekühlt wurden. 55% der Patienten in der Hypothermiegruppe hatten ein günstiges neurologisches Ergebnis, in der Normothermiegruppe waren es 39% (The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002). Auch die Patienten unserer Untersuchung konnten von der Kühltherapie profitieren. Der Anteil der Patienten mit günstigem neurologischen Outcome (GOS 3-5) war in der Hypothermiegruppe signifikant höher als in der Referenzgruppe (42,3% versus 23,7%). In der Hypothermiegruppe überlebten 23% der Patienten den Herzkreislaufstillstand ohne neurologisches Defizit, in der Referenzgruppe hatten nur 10,5% der Patienten solch ein hervorragendes Ergebnis. Das Risiko für ein schlechtes Outcome (GOS 1+2) wurde durch die Anwendung der Kühltherapie um 24% gesenkt. Um einen Todesfall zu verhindern, müssten 11 Patienten mit milder Hypothermie behandelt werden.

Wurde jedoch das neurologische Ergebnis getrennt nach der primären EKG-Diagnose betrachtet, so zeigte sich für die Patienten mit Asystolie keine Verbesserung des Outcomes durch die Anwendung der therapeutischen Hypothermie. Der Anteil der Patienten mit günstigem neurologischem Ergebnis in der Hypothermiegruppe unterschied sich nicht signifikant von der Referenzgruppe (20% versus 16,7%). Hingegen konnte bei den Patienten mit primärer Rhythmusstörung Kammerflimmern in der gekühlten Gruppe signifikant häufiger ein GOS von 3-5 erreicht werden als in der Referenzgruppe (57% versus 32,4%). Der Überlebensvorteil der Patienten mit Kammerflimmern war offenbar so deutlich, dass er im Gesamtergebnis für alle Patienten der Hypothermiegruppe immer noch einen Vorteil für die gekühlten Patienten erbrachte, obwohl die Patienten mit Asystolie offensichtlich gar nicht von der Kühlung profitierten.

Die klinische Einschätzung des Bewusstseinszustandes unserer Patienten erfolgte anhand des Glasgow Coma Scores an den ersten fünf Tagen nach erfolgreicher Reanimation. Das Ergebnis zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der Hypothermie- und Referenzgruppe. Von zahlreichen Autoren wurde der Glasgow Coma Score nach Reanimation als ein wichtiger Parameter für die neurologische Prognose beschrieben (Edgren et al. 1994, Mullie et al. 1988, Bialecki et al. 1995). Edgren et al. (1994) zeigte in seiner Studie, dass ein GCS  $\leq 5$  an Tag 3 ein Prediktor für ein schlechtes Outcome ist. Hingegen war ein GCS von 10 Punkten an Tag 3 in der Studie von Abramson et al. 1985 mit einem guten neurologischen Outcome verbunden.

Da die Patienten der Hypothermiegruppe in unserer Untersuchung nach 28 Tagen ein besseres neurologisches Endergebnis erreichten, hatten wir in dieser Gruppe im Verlauf der Tage 1-5 nach CPR auch höhere GCS- Punktwerte im Vergleich zur Referenzgruppe erwartet. Entgegen dieser Annahme zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede des Glasgow Coma Score zwischen den Patientengruppen. In der Hypothermiegruppe ergab sich ein Durchschnittswert von 4,1 Punkten am Tag 1 mit stetigem Anstieg bis auf 8,8 Punkte am Tag 5. Auch in der Referenzgruppe stieg der GCS- Punktwert täglich an, von 4,1 Punkten am Tag 1 auf 6,3 Punkte am Tag 5.

Allerdings ist bei der Anwendung dieses klinischen Tests zu bedenken, dass alle Patienten unserer Untersuchung aufgrund einer notwendigen intensivmedizinischen Betreuung nach der Reanimation für einige Tage, mindestens aber für 24 Stunden, sediert und relaxiert waren (mittlere Sedierungsdauer in der Hypothermiegruppe: 3,8 Tage). Aufgrund dessen gestaltet sich eine Beurteilung der motorischen und verbalen Reaktionen der Patienten relativ schwierig, was die Zuverlässigkeit einer zerebralen Prognoseabschätzung anhand dieses Score-Systems deutlich einschränkt.

Die Serumkonzentration der Neuronenspezifischen Enolase wurde in beiden Patientengruppen am Tag 1-3 nach der kardiopulmonalen Reanimation bestimmt. Die NSE dient als Marker für die Abschätzung der ischämischen Hirnschädigung nach zerebraler Ischämie. Dabei wird ein Anstieg des NSE-Serumwertes über eine bestimmte Konzentration als Prediktor für eine schlechte neurologische Prognose angesehen (Persson et al. 1987, Fogel et al. 1997, Martens et al. 1998, Schoerhuber et al. 1999). Durch hypoxische Schädigung von Nervengewebe wird

eine vermehrte Freisetzung dieses Neuroproteins in den Extrazellulärraum verursacht. Somit steigt die Konzentration von NSE im Liquor cerebrospinalis und bei Schädigung der Blut-Hirn-Schranke auch im Serum an. Aufgrund des günstigeren neurologischen Ergebnisses in der Hypothermiegruppe wären für diese Gruppe niedrigere NSE- Werte als für die Referenzgruppe zu erwarten gewesen. Diese Vermutung bestätigte sich in unserer Untersuchung allerdings nicht. Am ersten Tag nach der Reanimation wiesen die Patienten der Hypothermiegruppe sogar höhere NSE- Serumwerte als die Referenzgruppe auf (28,4 ng/ml versus 20,9 ng/ml). An Tag 2 und 3 gab es keine signifikanten Unterschiede mehr, in beiden Patientengruppen stieg die NSE-Konzentration an diesen Tagen weiter an. Hingegen bestanden beim Vergleich der Outcome-Gruppen innerhalb der Hypothermiegruppe signifikante Unterschiede der NSE-Werte zugunsten der Patientengruppe mit gutem bis mäßigem Outcome (GOS 3-5). Dieses Ergebnis führt uns zu der Fragestellung, durch welchen Mechanismus therapeutische Hypothermie zur Verbesserung der neurologischen Prognose nach CPR führen kann. Die Freisetzung der Neuronenspezifischen Enolase als Indikator für das Maß einer ischämischen Hirnschädigung wurde durch die Hypothermie jedenfalls nicht vermindert.

Auch in der Literatur herrscht Ungewissheit bezüglich des definitiven Wirkmechanismus der Hypothermie. Es ist bekannt, dass Hypothermie im Rahmen hypoxischer Prozesse im Gehirn eine protektive Wirkung hat, und Hypothermie wird erfolgreich zur zerebralen Protektion während Operationen am Herzen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine genutzt. Eine Reduktion des zerebralen Sauerstoff-Verbrauches unter Hypothermie und ein damit verbundener Schutz vor anhaltender Hypoxie konnte nachgewiesen werden (Rosomoff und Holaday 1954). Weiterhin reduziert Hypothermie die Freisetzung von Glutamat und die nachfolgende Produktion freier Sauerstoffradikale (Busto et al. 1989). Zusätzlich vermag Hypothermie eine Senkung des Hirndruckes (Shiozaki et al. 1993, Morimoto et al. 1993), welcher bei einigen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation erhöht sein kann (Marion et al. 1997), zu erreichen. Klinische und experimentelle Studien haben eine Reduktion des Zelltodes in bestimmten Regionen des Gehirns durch postischämische Hypothermie nachgewiesen (Busto et al. 1989, Chopp et al. 1991, Colbourne et al. 1999). Colbourne et al.

zeigte bei Ratten, welche nach 10 Minuten cerebraler Ischämie mit milder Hypothermie behandelt wurden einen Zellverlust von 14% in der CA1-Region des

Hippocampus gegenüber 99% Zellverlust in der CA1-Region der Normothermiegruppe (Colbourne et al. 1999). Letztendlich weiß man heute, dass Hypothermie multifaktoriell an mehreren schädigenden Einflüssen gleichzeitig angreift und vor allem Vorgänge, welche das Postresuscitation Syndrom verursachen, positiv beeinflusst. Es sind in Zukunft noch weitere experimentelle Studien notwendig, um den exakten Mechanismus des protektiven Effekts der Hypothermie vollständig zu erklären.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung konnten bei Betrachtung aller Patienten trotz erweitertem Indikationsspektrum einen positiven Effekt der therapeutischen Hypothermie auf die Prognose nach Reanimation demonstrieren. Vor allem zwei große randomisierte Studien hatten in der Vergangenheit die protektive Wirkung der milden Hypothermie ebenfalls nachgewiesen, die Einschlusskriterien waren jedoch sehr eng gefasst und somit wurde jeweils nur ein sehr kleiner Teil (etwa 8%) aller Patienten mit Herzkreislaufstillstand überhaupt in die Untersuchungen eingeschlossen (Bernard et al. 2002, The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group 2002). Die Erfahrungen mit Hypothermie bei anderen Rhythmusstörungen außer Kammerflimmern und bei Kreislaufstillstand nicht kardialer Ursache waren bisher noch unzureichend.

In unsere Studie wurden auch Patienten mit primärer Asystolie eingeschlossen, lediglich die Ereignisse traumatisch verursachter Herzstillstand und sehr lange Hypoxiezeit (> 15 Minuten) stellten Ausschlusskriterien dar. Von 78 Patienten in der Hypothermiegruppe hatten 35 Patienten (45%) die primäre EKG-Diagnose Asystolie. Weiterhin lag dem Herzkreislaufstillstand bei einem überwiegenden Teil der Patienten (77% in der Hypothermiegruppe und 68% der Referenzgruppe) eine kardiale Genese zu Grunde. Andere Ursachen für den Kreislaufstillstand wie z.B. eine pulmonale Erkrankung, schwere Blutung, Intoxikation oder Elektrolytverschiebung traten bei einem geringeren Teil der Patienten auf. Das von uns gewählte Patientengut kann aus unserer Sicht ein Patientenspektrum, wie es im klinischen Alltag vertreten ist, gut reflektieren.

Allerdings unterschied sich das neurologische Outcome bei isolierter Betrachtung der Patienten mit primärer Asystolie zwischen der Hypothermie- und der Referenzgruppe nicht signifikant. Anhand dieser Ergebnisse wurde deutlich, dass Hypothermie bei Patienten mit der primären EKG-Diagnose Asystolie offenbar nicht zur Verbesserung



des neurologischen Ergebnisses nach Reanimation führen kann.

Deshalb kann unsererseits keine generelle Erweiterung des Indikationsspektrums für die therapeutische Hypothermie auf Patienten mit der primären Rhythmusstörung Asystolie befürwortet werden, da bei diesen Patienten keine Prognoseverbesserung durch die Kühltherapie zu erwarten ist.

Eine Einschränkung dieser Untersuchung besteht darin, dass eine historische Patientengruppe als Referenzgruppe verwendet wurde. Die Daten dieser Gruppe wurden retrospektiv erfasst, der Nachteil liegt in einer mitunter schlechten Datenqualität, weil eine Einflussnahme auf Art und Dokumentation der Daten sowie eine Ergänzung fehlender Daten nicht möglich war. Die Nutzung einer aktuellen Vergleichsgruppe war uns nicht möglich, weil seit 2002 die Behandlung mit therapeutischer Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation für bestimmte Indikationen durch die Leitlinien der ILCOR empfohlen wird. Die Bildung einer Vergleichsgruppe, welche nicht mit Hypothermie behandelt wird hätte dann eine Negativauswahl von Patienten mit infauster Prognose bedeutet. Aus dem selbigen Grund war auch eine Randomisierung der Patientengruppen nicht möglich. Durch gleiche Einschlusskriterien für beide Patientengruppen waren wir jedoch bemüht, weitgehend homogene und vergleichbare Stichproben zu erreichen.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Methode der milden Hypothermie als spezielle Therapieform zur Verhinderung schwerer neurologischer Schäden nach zerebraler Ischämie wurde in dieser Arbeit hinsichtlich ihrer Sicherheit, Durchführbarkeit und des Therapieeffektes bei erweiterter Indikationsstellung untersucht.

Anhand unserer Beobachtungen ist die therapeutische Hypothermie auf einer Intensivtherapiestation gut durchführbar. Bei ausreichender Überwachungsmöglichkeit des Patienten, wie sie in intensivmedizinischen Einrichtungen gegeben ist, kann die milde Hypothermie als sichere Therapiemethode angesehen werden. Bei insgesamt niedriger Komplikationsrate ist während der Kühltherapie am ehesten mit dem Auftreten von Bradykardien oder eines erniedrigten Kaliumspiegels zu rechnen, bei Bedarf kann die Zieltemperatur auf höhere Werte (34°C) eingestellt werden, um unerwünschte Wirkungen zu mindern.

Die verwendeten Kühlmethoden externe Kühlung mit Eis sowie intravasale Kühlung mit CoolGard 3000 sind beide für die Durchführung einer Kühltherapie geeignet, wobei die intravasale Kühlmethode effizienter beim Erreichen und der Steuerung der Zieltemperatur sowie komfortabler in der Handhabung ist.

Ein günstiger Effekt der therapeutischen Hypothermie auf das neurologische Ergebnis und die Überlebensrate bei Patienten nach erfolgreicher kardiopulmonaler Reanimation konnte in der Gesamtgruppe auch bei erweitertem Indikationsspektrum nachgewiesen werden. Auch Patienten mit unbeobachtetem Kollaps und langer Hypoxiezeit (bis 15 Minuten), sowie Patienten deren Kreislaufstillstand nicht kardialer Ursache war, profitieren von der Kühltherapie. Durch die Behandlung von 11 Patienten mit milder Hypothermie könnte ein Todesfall verhindert werden. Bedenkt man, dass in Europa jährlich etwa 375.000 Menschen einen Herzstillstand erleiden (de Vreede- Swagemakers et al. 1997), und ein Überleben ohne schwere neurologische Schäden nach solch einem Ereignis sehr selten ist, so könnten die Chancen vieler Menschen durch therapeutische Hypothermie nach Reanimation verbessert werden.

Allerdings konnte bei den Patienten mit der ersten EKG-Diagnose Asystolie kein Vorteil durch die Kühltherapie beobachtet werden. Da bei diesen Patienten keine verbesserte neurologische Prognose durch Hypothermie erzielt werden konnte, stellt die Asystolie aus unserer Sicht keine Indikation für eine Behandlung mit milder

Hypothermie dar. Hingegen kann die therapeutische Hypothermie für Kreislaufstillstände mit der primären Rhythmusstörung Kammerflimmern mit Gewissheit empfohlen werden, da diese Patienten hinsichtlich der Überlebensrate und der zerebralen Erholung signifikant von der Kühltherapie profitierten.

Im Rahmen einer neuroprotektiven Wirkung der Kühltherapie wäre bei den gekühlten Patienten eine niedrige Konzentration des Markerproteins für die ischämische Hirnschädigung zu erwarten gewesen. Bei der Bestimmung der NSE-Serumkonzentration an den ersten drei Tagen nach Reanimation zeigte sich aber kein Vorteil für die Hypothermiegruppe im Vergleich zur Referenzgruppe. Letztendlich ist die eigentliche Ursache für ein besseres Überleben durch die Therapie mit Hypothermie noch unklar.

In Bezug auf den Verlauf der Kühlung und die Zeitintervalle bis zum Beginn der Kühlung und zum Erreichen der Zieltemperatur fanden sich zwischen den Patientengruppen mit schlechtem Outcome (GOS 1+2) und gutem bis mäßigem Outcome (GOS 3-5) keine wesentlichen Unterschiede. Trotz großer Schwankungsbreite der Zeitdauer bis zum Erreichen der Körpertemperatur von 33°C nach Ende der Reanimation, schien sich dies nicht auf die cerebrale Prognose auszuwirken. Wir schlussfolgern daraus, dass auch bei verzögertem Beginn der Kühltherapie noch günstige Effekte der milden Hypothermie auf das neurologische Endergebnis möglich sind.

Es bleiben noch offene Fragen hinsichtlich des zeitlichen Rahmens der Kühltherapie, denn es besteht noch kein einheitlicher Konsens darüber, ob die Kühldauer 12h, 24h oder sogar länger betragen soll, und in welchem Zeitfenster der Beginn der Hypothermie am sinnvollsten ist. Auch der genaue Wirkmechanismus der milden Hypothermie hinsichtlich zellulärer und biochemischer Vorgänge im Rahmen einer globalen Hirnischämie muss noch endgültig geklärt werden. Die Durchführung weiterer klinischer und experimenteller Untersuchungen in der Zukunft wird sicherlich noch Aufschluss zu diesen Fragestellungen geben.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

Abramson NS, Safar P, Detre KM, Kelsey SF, Monroe J, Reinmuth O, Snyder JV. 1985. Neurologic recovery after cardiac arrest: effect of duration of ischemia. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Crit Care Med, 13(11):930-31.

Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, Saiki P, Wood D, Chung W, Palmer G, Collins KA. 2004. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest. Resuscitation, 62(2):143-150.

Ao H, Moon JK, Tanimoto H, Sakanashi Y, Terasaki H. 2000. Jugular vein temperature reflects brain temperature during hypothermia. Resuscitation, 45:111-118.

Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. 2005. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in europe. Resuscitation, 67(1):75-80.

Baker CJ, Onesti ST, Soloman RA. 1992. Reduction by delayed hypothermia of cerebral infarction following middle cerebral artery occlusion in the rat: a time-course study. J Neurosurg, 77(3):438-444.

Becker LB, Ostrander MP, Barrett J, Kondos GT. 1991. Outcome of CPR in a large metropolitan area-where are the survivors?. Ann Emerg Med, 20(4):433.

Beckstead JE, Tweed WA, Lee J, Mac Keen WL. 1978. Cerebral blood flow and metabolism in man following cardiac arrest. Stroke, 9(6):569-573.

Benson DW, Williams GR, Spencer FC. 1958. The use of hypothermia after cardiac arrest. Anesth Analg, 38:423-428.

Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. 2003. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: a preliminary report. Resuscitation, 56(1):9-13.

Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. 2002. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. The New England Journal of Medicine, 346(8):557-563.

Bernard SA, Jones BM, Horne MK. 1997. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out- of- hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med, 30(2):146-153.

Bialecki L, Woodward RS. 1995. Predicting death after CPR. Experience at a nonteaching community hospital with a fulltime critical care staff. Chest, 108(4):1009-1017.

Bigelow WC. 1959. Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Ann NY Acad Sci*, 80:522-532.

Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. 1950. General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Ann Surg*, 132(3):531-537.

Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. 1950. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: a investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*, 132(5):849-866.

Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, Motsch J, Martin E. 1999. Longterm outcome after out- of- hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart*, 82(6):674-679.

Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. 1991. A randomized clinical study of a calcium- entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*, 324:1225-1231.

Buchan A, Li H, Pulsinelli WA. 1991. The N-methyl-D-aspartate antagonist, MK-801, fails to protect against neuronal damage caused by transient, severe fore brain ischemia in adult rats. *J Neurosci*, 11(4):1049-1056.

Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Ginsberg MD. 1989. Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci Lett*, 101(3):299-304.

Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. 1989. Effect of mild hypothermia on ischemia- induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*, 20(7):904-910.

Callaway CW, Tadler SC, Katz LM, Lipinski CL, Brader E. 2002. Feasibility of external cranial cooling during out- of- hospital cardiac arrest. *Resuscitation*, 52(2):159-165.

Calle PA, Buylaert WA, Vanhaute OA. 1989. Glycemia in the post- resuscitation period. The Cerebral Resuscitation Stoudy Group. *Resuscitation*, 17:181-188.

Choi DW, Maulucci Gedde M, Kriegstein AR. 1987. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci*, 7(2):357-368.

Chopp M, Chen H, Dereski MO, Garcia JH. 1991. Mild hypothermic intervention after graded ischemic stress in rats. *Stroke*, 22(1):37-43.

Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, Slotman GJ, Metz CA, Thomas FO. 1992. Hypothermia in the sepsis syndrom and clinical outcome. *Crit Care Med*, 20(10):1395-1401.

Colbourne F, Corbett D. 1994. Delayed and prolonged post- ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Res*, 654(2):265-272.

Colbourne F, Corbett D. 1995. Delayed post- ischemic hypothermia: A six month survival study using behavioural and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci*, 15(11):7250-7260.

Colbourne F, Li H, Buchan AM. 1999. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 19(7):742-749.

Danzl DF, Pozos RS. 1994. Accidental hypothermia. *N Engl J Med*, 331(26):1756-1760.

de Vos R, Koster RW, De Haan RJ, Oosting H, van der Wouw PA, Lampe-Schoenmaeckers AJ. 1999. In- hospital cardiopulmonary resuscitation: prearrest morbidity and outcome. *Arch Intern Med*, 159(8):845-850.

de Vreede- Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois- Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, Wellens HG. 1997. Out of hospital cardiac arrest in the 1990`s: a population- based in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(6):1500-5.

Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, et al. 1994. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet*, 343:1055-1059.

Eisenberg MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds- Haertle R, Hearne TR. 1990. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Annals of emergency medicine*, 19(2):179-86.

Ernster L. 1988. Biochemistry of reoxygenation injury. *Crit Care Med*, 16(10):947-953.

Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Rosales O, Grotta JC. 2001. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation*, 104(15):1799-1804.

Fischer M, Fischer NJ, Schüttler J. 1997. One- year survival after out- of- hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the `Utstein style`. *Resuscitation*, 33(3):233-43.

Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, Bugglo F, Mathias D, Hacke W. 1997. Serum neuron-specific enolase as early predictor of Outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med*, 25(7):1133-1138.

Frank SM, Higgins MS, Fleisher LA, Sitzmann JV, Raff H, Breslow MJ. 1997. Adrenergic, respiratory and cardiovascular effects of core cooling in humans. *Am J*

Physiol, 272(2):R557-R562.

Gardiner M, Smith ML, Kagstrom E, Shohami E, Siesjo BK. 1982. Influence of blood glucose concentration on brain lactate accumulation during severe hypoxia and subsequent recovery of brain energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2(4):429-438.

Graves JR, Herlitz J, Bång A, Axelsson A, Ekström L, Holmberg M, Lindqvist J, Sunnerhagen K, Holmberg S. 1997. Survivors of out of hospital cardiac arrest: their prognosis, longevity and functional status. *Resuscitation*, 35(2):117-121.

Hallstrom AP, Cobb LA, Yu BH. 1996. Influence of comorbidity on the outcome of patients treated for out- of- hospital ventricular fibrillation. *Circulation*, 93(11):2019-2022.

Harders A, Kakarieka A, Braakman R. 1996. Traumatic subarachnoid hemorrhage and its treatment with nimodipine. *J Neurosurg*, 85(1): 82.

Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G. 1999. Resuscitation in Europe: a tale of five European regions. *Resuscitation*, 41(2):121-131.

Herlitz J, Ekstrom L, Wennerblom B, Axelsson A, Bang A, Holmberg S. 1994. Predictors of early and late survival after out-of-hospital cardiac arrest in which asystole was the first recorded arrhythmia on scene. *Resuscitation*, 28(1):27-36.

Hickey RW, Ferimer H, Alexander HL, Garman RH, Callaway CW, Hicks S, Safar P, Graham SH, Kochanek PM. 2000. Delayed, spontaneous hypothermia reduces neuronal damage after asphyxial cardiac arrest in rats. *Crit Care Med*, 28(10):3511-3516.

Horn M, Schlote W, Henrich HA. 1992. Delayed neuronal death and delayed neuronal recovery in the human brain following global ischemia. *Acta Neuropathol*, 85(1):79-87.

Jastremski M, Sutton- Tyrrell K, Vaagenes P, Abramson N, Heiselman D, Safar P. 1989. Glucocorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. *JAMA*, 262(24):3427-3430.

Jennett B, Snoek, Bond MR, Brooks N. 1981. Disability after severe head injury: observations on use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44(4): 285-293.

Kliegel A, Havel C, Sterz F. 2002. Die Behandlung des Patienten mit Herzkreislaufstillstand und nach Reanimation im Krankenhaus. *Intensivmed*, 39:13-25.

Kliegel A, Janata A, Wandaller C, Uray T, Spiel A, Losert H, Kliegel M, Holzer M, Haugk M, Sterz F, Laggner AN. 2006. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation*, 73(1):46-53.

Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. 1993. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med*, 21(9):1348-1358.

Kuisma M, Alaspää A. 1997. Out- of- hospital cardiac arrests of non- cardiac origin. *Epidemiology and outcome. Eur Heart J*, 18(7):1122-1128.

Langhelle A, Nolan J, Herlitz J, Castren M, Wenzel V, Soreide E, Engdahl J, Stehen PA. 2005. Recommended guidelines for reviewing, reporting, and conducting research on post- resuscitation care: The Utstein style. *Resuscitation*, 66(3):271-283.

Langhelle A, Tyvold SS, Lexow K, Hapnes SA, Sunde K, Steen PA. 2003. Inhospital factors associated with improved outcome after out- of- hospital cardiac arrest. A comparison between four regions in Norway. *Resuscitation*, 56(3):247-263.

Lei B, Tan X, Cai H, Xu Q, Guo Q. 1994. Effect of moderate hypothermia on lipid peroxidation in canine brain tissue after cardiac arrest and resuscitation. *Stroke*, 25(1):147-152.

Leonov Y, Sterz F, Safar P, Radovsky A, Oku K, Tisherman S, Stezoski SW. 1990. Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurological outcome in dogs. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 10(1):57-70.

Longstreth WT Jr, Copass MK, Dennis LK, Rauch-Matthews ME, Stark MS, Cobb LA. 1993. Intravenous glucose after out-of-hospital cardiopulmonary arrest: a community-based randomized trial. *Neurology*, 43(12):2534-2541.

Longstreth WT Jr, Inui TS. 1984. High blood glucose level on hospital admission and poor neurological recovery after cardiac arrest. *Ann Neurol*, 15(1):59-63.

Lyden PD, Lonzo L. 1994. Combination therapy protects ischemic brain in rats- a glutamate antagonist plus a g- aminobutyric acid agonist. *Stroke*, 25(1):189-196.

Madl C, Hasibeder W, Lechleitner B, Lenz K, Lindner KH, Oder W, Prause G, Rimpl E, Schmutzhard E, Sterz F. [Review]. 2002. Empfehlungen zur Prognosebeurteilung bei cerebraler Hypoxie nach kardiopulmonaler Reanimation - Österreichische interdisziplinäre Konsensuskonferenz. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 114(10-11):422-427. Springer- Verlag 2002.

Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, De Kosky ST. 1997. Treatment of traumatic brain injury with



moderate hypothermia. *New Engl J Med*, 336(8):540-546.

Martens P, Raabe A, Johnsson P. 1998. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*, 29(11):2363-2366.

Martens PR, Mullie A, Calle P, Van Hoeyweghen R. 1993. Influence on Outcome after cardiac arrest of time elapsed between call for help and start of bystander basic CPR. Belgian Cerebral Resuscitation Study Group. *Resuscitation*, 25(3):227-234.

Menon DK, Coles JP, Gupta AK, Freyer DT, Smielewski P, Chatfield DA, Aigbirhio F, Skepper JN, Minnas PS, Hutchinson PJ, Carpenter TA, Clark JC, Pickard JD. 2004. Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med*, 32(6):1384-1390.

Mouritzen CV, Andersen MN. 1966. Mechanism of ventricular fibrillation during hypothermia: relative changes in myocardial refractory period and conduction velocity. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 51:585-589.

Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I. 1993. Acute brain swelling after out- of- hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med*, 21(1):104-110.

Mullie A, Verstringe P, Buylaert W, Houbrechts H, Michem N, Delooz H, Verbruggen H, Van De Broeck, Come L, Lauwaert D. 1988. Predictive value of Glasgow coma score for awakening after out- of- hospital cardiac arrest. Cerebral Resuscitation Study Group of the Belgian Society for Intensive Care. *Lancet*, 1(8578):137-140.

Müllner M, Sterz F, Binder M, Hellwagner K, Meron G, Herkner H, Laggner AN. 1996. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke*, 27(1):59-62.

Müllner M, Sterz F, Binder M, Schreiber W, Deimel A, Laggner AN. 1997. Blood glucose concentration after cardiopulmonary resuscitation influences functional neurological recovery in human cardiac arrest survivors. *J Cerebr Blood Flow Metabol*, 17(4):430-436.

Natale JA, D'Alecy LG. 1989. Protection from cerebral ischemia by brain cooling without reduced lactate accumulation in dogs. *Stroke*, 20(6):770-777.

Negovsky VA. 1988. Postresuscitation disease. *Critical care medicine*, Vol: 16(10): 942-6.

Nehls DG, Todd MM, Spetzler RF, Drummond JC, Thompson RA, Johnson PC. 1987. A comparison of the cerebral protective effects of isoflurane and barbiturates

during temporary focal ischemia in primates. *Anesthesiology*, 66(4):453-464.

Oku K, Kuboyama K, Safar P, Obrist W, Sterz F, Leonov Y, Tisherman SA. 1994. Cerebral and systemic arteriovenous oxygen monitoring after cardiac arrest. Inadequate cerebral oxygen delivery. *Resuscitation*, 27(2):141-152.

Oku K, Sterz F, Safar P, Johnson D, Obrist W, Leonov Y, Kuboyama K, Tisherman SA, Stezoski SW. 1993. Mild hypothermia after cardiac arrest in dogs does not affect postarrest multifocal cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 24(10):1590-1597.

Patt A, Mc Croskey BL, Moore EE. 1988. Hypothermia induced coagulopathies in trauma. *Surg Clin North Am*, 68(4):775-785.

Pepe PE, Levine RL, Fromm RE, Curka PA, Clark PS, Zachariah BS. 1993. Cardiac arrest presenting with rhythms other than ventricular fibrillation: contribution of resuscitative efforts toward total survivorship. *Crit Care Med*, 21(12):1838-1843.

Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pahlman S. 1987. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke*, 18(5):911-918.

Psychrembel W, Hrsg. 2004. *Klinisches Wörterbuch*. 260te Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter- Verlag.

Pulsinelli WA, Waldman S, Rawlinson D, Plum F. 1982. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. *Neurology*, 32(11):1239-1246.

Rea TD, Eisenberg MS, Becker LJ, Murray JA, Hearne T. 2003. Trends in sudden cardiac arrest: a 25-year emergency medical services perspective. *Circulation*, 107(22):2780-2785.

Reuler JB. 1978. Hypothermia: Pathophysiology, clinical settings and management. *Ann Intern Med*, 99:519-527.

Rohrer MJ, Natale AM. 1992. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med*, 20(10):1402-1405.

Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sama S, Kajaste S. 1990. Nimodipine after resuscitation from out- of- hospital ventricular fibrillation: a placebo- controlled double- blind randomized trial. *JAMA*, 264(24):3170-3177.

Rosomoff HL, Holaday DA. 1954. Cerebra blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol*, 179(1):85-88.

Rosomoff HL. 1959. Protective effects of hypothermia against pathologic processes of the nervous system. *Ann NY Acad Sci*, 80:475-486.

Safar P, Xiao F, Radovsky A, Tanigawa K, Ebmeyer U, Bircher N, Alexander H, Stezoski SW. 1996. Improved cerebral resuscitation from cardiac arrest in dogs with mild hypothermia plus blood flow promotion. *Stroke*, 27(1):105-113.

Safar P. 1993. Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Ann Emerg Med*, 22(2):324-249.

Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, Behringer W, Holzer M, Frossard M, Spitzauer S, Laggner AN. 1999. Time course of serum neuron-specific enolase – a predictor of neurologic outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*, 30(8):1598-16.

Schwartz AE, Stone JG, Finek AD, Sandhu AA, Mongero LB, Adams DC. 1996. Isolated cerebral hypothermia by single carotid perfusion of extracorporeally cooled blood in baboons. *Neurosurgery*, 39(3):577-581.

Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, Yoshida H, Iwai A, Yoshioka T, Sugimoto T. 1993. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg*, 79(3):363-367.

Siegenthaler W, Hrsg. 2001. *Klinische Pathophysiologie*. Achte Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Siesjö BK. 1988. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med*, 16(10):954-963.

Sprung J, Cheng EY, Gamuline S, Kampine JP, Bosnjak ZJ. 1991. Effects of acute hypothermia and beta- adrenergic receptor blockade on serum potassium concentration in rats. *Crit Care Med*, 19(12):1545-1551.

Statistisches Bundesamt. Hrsg. 2006. *Todesursachen in Deutschland*. Fachserie 12, Reihe 4, Wiesbaden.

Steen PA, Milde JH. 1979. No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. *Ann Neurol*, 5(4):343-349.

Steen PA, Soule EH, Michenfelder JD. 1979. Detrimental effect of prolonged hypothermia in rats and monkeys with and without regional cerebral ischemia. *Stroke*, 10(5):522-529.

Sterz F, Leonov Y, Safar P, Radovsky A, Stezoski SW, Reich H, Shearman GT, Greber TF. 1989. Effect of excitatory amino acid receptor blocker MK-801 on overall , neurologic, and morphologic outcome after prolonged cardiac arrest in dogs. *Anesthesiology*, 71(6):907-918.

Sterz F, Safar P, Tisherman S, Radovsky A, Kuboyama K, Oku K. 1991. Mild hypothermic cardiopulmonary resuscitation improves outcome after prolonged

cardiac arrest in dogs. *Crit Care Med*, 19(3):379-389.

Sterz F, Zeiner A. 1996. Hypothermie zur Reanimation?. *Intensivmed*, 33:57-66.

Stiell IG, Wells GA, De Maio VJ, Spaite DW, Field BJ, Munkley DP, Lyver MB, Luikstra LG, Ward R. 1999. Modifiable factors associated with improved cardiac arrest survival in a multicenter basic life support/defibrillation system: OPALS Study Phase I results. *Ontario Prehospital Advanced Life Support. Ann Emerg Med*, 33(1):44-50.

The Belgian Cerebral Resuscitation Study Group, Martens PR, Mullie A, Buylaert W, Calle P, van Hoeyweghen R. 1992. Early prediction of non-survival for patients suffering cardiac arrest – a word of caution. *Intensive Care Med*, 18(1):11-14.

The Brain Resuscitation Clinical Trial Study Group. 1986. Randomized clinical study of thiopenton loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*, 314: 397-410.

The European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury. 1994. A multicenter trial of the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury. *J Neurosurg*, 80:797.

The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. 2002. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *The New England Journal of Medicine*, 346:549-556.

Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U, Ernster L, Fischer M, Gisvold SE. 1996. Cerebral resuscitation from cardiac arrest: Pathophysiological mechanisms. *Crit Care Med*, 24(2): 57-68.

Weinrauch V, Safar P, Tisherman S, Kuboyama K, Radovsky A. 1992. Beneficial effect of mild hypothermia and detrimental effect of deep hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Stroke*, 23(10):1454-1462.

White BC, Grossman LI, O’Niel BJ, De Gracia DJ, Neumar RW, Jafols JA, Krause GS. 1996. Global brain ischemia and reperfusion. *Ann Emerg Med*, 27(5): 588-594.

Williams GR, Spencer FC. 1959. The clinical use of hypothermia after cardiac arrest. *Ann Surg*, 148(3):462-468.

Xiao F, Safar P, Alexander H. 1995. Peritoneal cooling for mild cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs. *Resuscitation*, 30(1):51-59.

Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, Takino M, Kawakami M, Takasu A, Okamoto K, Kaneko N, Terai C, Okoda Y. 1998. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia of out- of- hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation*, 39(1-2):61-66

Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schorkhuber W, Mullner M, Frass M. 2000. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest: a clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group. *Stroke*, 31(1):86-94.

Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Schoerhuber W, Eisenburger P, Havel C, Kliegel A, Laggner AN. 2001. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med*, 161(16):2007-2012.

Zimmermann JM, Spencer FC. 1958. The influence of hypothermia on cerebral injury resulting from circulating occlusion. *Surg forum*, 9:216-218.

## **9. Anhang**

### **9.1 Lebenslauf**

#### **Personalien:**

Name:	Purle
Geburtsname:	Dreher
Vorname:	Sandra
Geburtsdatum:	17.10.1980
Geburtsort:	Gera
Anschrift:	Kleinbernsdorfer Str. 9 07589 Münchenbernsdorf
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch

#### **Schul Ausbildung:**

1987-1991	Grundschule Arthur- Becker in Gera
1991-1999	Staatliches Gymnasium "Friedrich- Schiller" in Gera
05/1999	Abitur am Gymnasium „Friedrich- Schiller“

#### **Berufsausbildung:**

09/1999-08/2002	Staatliche Berufsbildende Schule für Gesundheit und Soziales Jena
08/2002	Staatliche Prüfung und Erlaubnis zur Führung der Berufsbezeichnung Krankenschwester

---

**Hochschulausbildung:**

10/2002                      Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

08/2004                      Ärztliche Vorprüfung

**Famulaturen:**

03/2005                      Innere Medizin  
Internistische Intensivtherapie  
Klinikum der FSU Jena

08/2005                      Innere Medizin  
Pneumologie  
Klinikum der FSU Jena

03/2006                      Neurologie  
SRH-Waldklinikum Gera

03/2007                      Chirurgie  
Praxis Dr. med. Strietzel, Gera

04/2005-06/2007              Promotionsarbeit an der Klinik für Innere  
Medizin I der FSU Jena

## **9.2 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. H. Kühnert und Herrn Dr. med. R. Pfeifer für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Dissertation.

Ein ganz besonderer Dank gilt dabei Herrn Dr. med. R. Pfeifer, für die ausgezeichnete persönliche Betreuung, die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Promotionsthemas und für seine wertvollen Anregungen und Hinweise bei der Erstellung des schriftlichen Teils.

Für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen danke ich außerdem Frau Dr. Hoyer vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation.

Ebenso bedanke ich mich ganz herzlich bei meinem Ehemann Uwe Purle und bei meinen lieben Eltern für die moralische Unterstützung und die Ermöglichung des Medizinstudiums.



### **9.3. Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. H. Kühnert, Herr Dr. med. R. Pfeifer, Fr. Dr. Hoyer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und das Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Münchenbernsdorf, den 25.07.2007

Sandra Purle